41B5987

ALBRECHT von GRAEFES
ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

W. LÖHLEIN
BERLIN

H. K. MÜLLER
BONN

A. WAGENMANN
HEIDELBERG

154. BAND. 1. HEFT

MIT 52 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 24. JUNI 1953)

CATALOGUED
APR 8 1955
L. R. V.

BOSTON
SEP 22 1953
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1953

Graefes Arch.

Preis DM 23.60

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie (seit 1938)
vereinigt mit
Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1858 von *Albrecht v. Graefe, F. Bolt, F. C. Donders.* Herausgegeben von *F. Arlt, H. Sattler, E. Fuchs, A. Wagenmann, B. Löhlein, E. Hertel* u. a. Bd. 1, Berlin, Forstner, Bd. 2—33, I (1887) Berlin, H. Peters, Bd. 33, II—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Bd. 92 u. ff. Berlin, Springer.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Bd. 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Bd. 1—3, I Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Bd. 3, II—110 (1937), herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweiger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein, E. Engelking* u. a., Berlin, Springer und München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" (seit 1938) vereinigt mit **„Archiv für Augenheilkunde"** erscheint zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Es wird ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag übergeht. Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind, und die auch nachträglich nicht anderweitig zu veröffentlichen der Autor sich verpflichtet.

Es ist ferner ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages nicht gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme, Mikrophote u. ä. von den Zeitschriftenheften, von einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus herzustellen.

Die Mitarbeiter erhalten von ihren Arbeiten 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Springer-Verlag
Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 24
Fernsprecher 24 40
Berlin W 35, Reichpietschufer 20
Fernsprecher 24 92 51

J. F. Bergmann
München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 4 05 35

---

154. Band — **Inhaltsverzeichnis.** — 1. Heft

Seite

Busse Grawitz, P., Keratitis ohne leukocytäre Entzündungszellen. Mit 2 Textabbildungen 1

Siebeck, R., Vereinfachte Konstruktionen zur Berechnung schiefwinkliger Prismen- und Zylinderkreuzung. Mit 6 Textabbildungen 8

Poos, Fr., Die orbitalen Erscheinungen beim Basedow in ihren kausalgenetischen Zusammenhängen (Exophthalmus, Lidsymptome, Paresen) . . . 18

Nover, A., und W. Müller, Die Tränendrüse des Menschen und das lymphoglanduläre Funktionssystem. Mit 5 Textabbildungen 42

Münich, W., Untersuchung der Kammerwasserproteine des Kaninchens mittels der Papierelektrophorese. Mit 2 Textabbildungen 50

Remky, H., Netzhautkreislaufbefunde bei Migräne und verwandten Formen des Anfallkopfschmerzes. Mit 3 Textabbildungen 58

Engelbrecht, W., Die epithelialen und subepithelialen Nervenendigungen in der menschlichen Hornhaut. Mit 10 Textabbildungen 65

Doesschate, G. ten, Die Netzhautperspektive 79

Niedermeier, S., Aderhautfunktion und Primärglaukom. Mit 1 Textabbildung 86

Waardenburg, P. J., Über Retractio bulbi mit Begleiterscheinungen. Mit 11 Textabbildungen 96

Hagmüller, K., H. Hellauer und H. Spitzy, Jodaufnahme in die Vorderkammer nach Besprühung der Hornhaut mit Jodquellwasser. Mit 7 Textabbildungen 110

Schubert, G., Über den retinalen Auslösungsmechanismus der Opticusaktivität. Mit 5 Textabbildungen 125

Merkblatt

1. Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden ab sofort erbeten an Herrn

   Prof. Dr. **E. Engelking,** Heidelberg
   Bergheimer Str. 20, Universitäts-Augenklinik

2. Herausgeber und Verlag bitten die Autoren, bei der Abfassung ihrer Manuskripte folgende die **Literatur** betreffende Punkte besonders zu beachten.

   Literaturhinweise sind nicht durch Anmerkungen unter dem Text, sondern **in** diesem mit dem Namen des Verfassers anzuführen. Am Schluß des Beitrages sind die angeführten Veröffentlichungen in einem Literaturverzeichnis, **alphabetisch nach Verfassernamen** geordnet, zusammenzustellen, wobei Zeitschriftenaufsätze mit dem vollen Titel der Arbeit, Angabe der Zeitschrift, Bandzahl (bitte unterstreichen), Seitenzahl und in Klammern gesetzter Jahreszahl anzuführen sind:

   z. B.: Weigelin, E., u. H. Löhlein: Blutdruckmessungen an den episkleralen Gefäßen des Auges bei kreislaufgesunden Personen. Graefes Arch. 153, 202 (1952).

   Die Zeitschriftentitel sind unmißverständlich wiederzugeben, damit sie unsere Setzer fehlerfrei nach den international üblichen Abkürzungen (Periodica medica, Periodica chimica) setzen können.

   Buchzitate sind mit Titel, Auflage, Verlagsort, Verlag und Jahreszahl zu versehen:

   z. B.: Frey, E. u. J.: Die Funktionen der gesunden und kranken Niere. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1950.

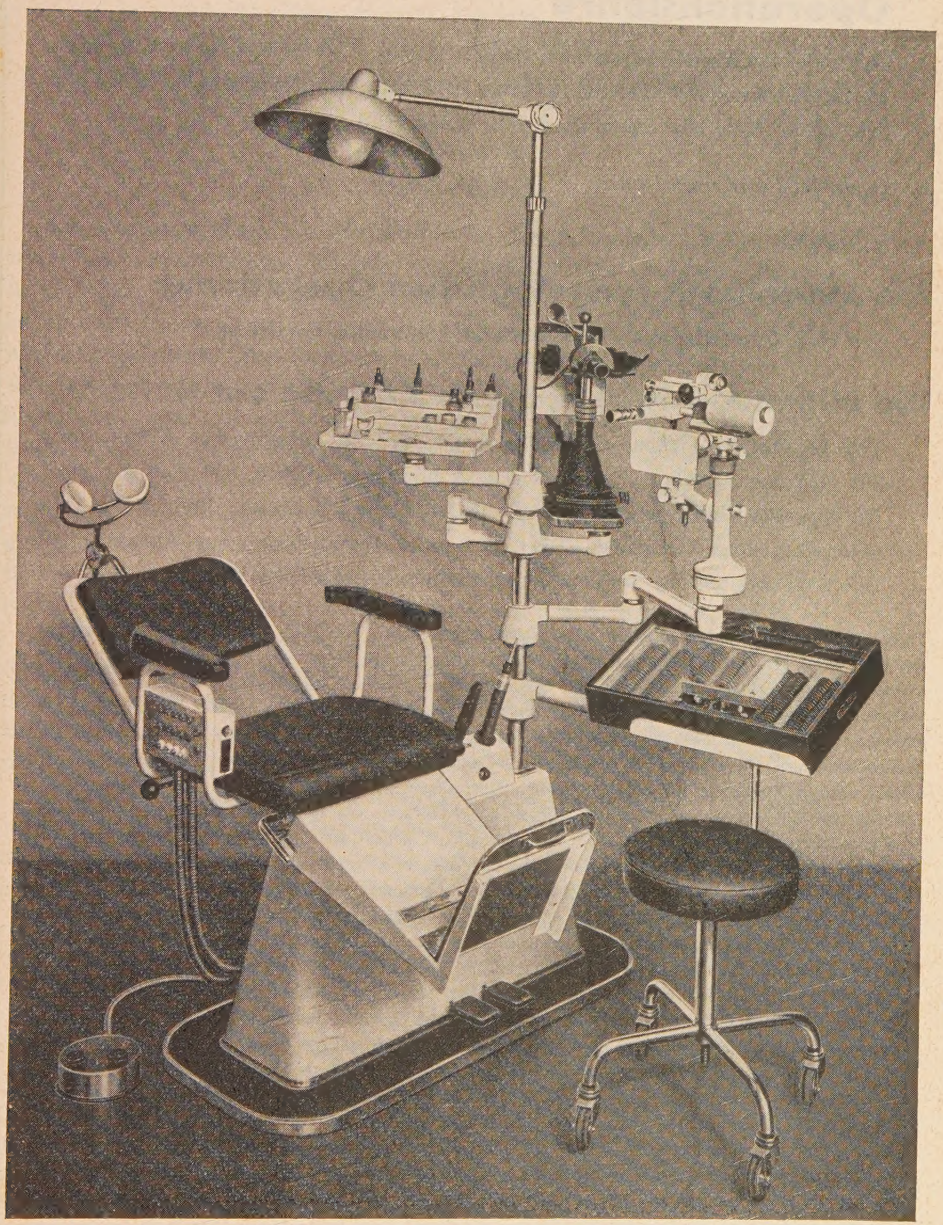
   Grundsätzlich ist eine Numerierung des alphabetisch geordneten Literaturverzeichnisses nicht vorgesehen. Lediglich wenn mehrere Arbeiten eines Autors zitiert werden, sind die Arbeiten im Literaturverzeichnis nach ihren Erscheinungsjahren zeitlich anzuordnen und durch in Klammern gesetzte Ziffern zu numerieren. Im Text ist hinter den betreffenden Autorennamen entweder diese Nummer oder die Jahreszahl anzuführen.

   Eine Abweichung von dieser Grundregel, nämlich die Anführung nach Zahlen statt nach Namen, erscheint nur angebracht, wenn viele Literaturhinweise zu einer Textstelle erforderlich sind. In diesen Fällen besteht folgende Möglichkeit:

   Alphabetische Anordnung nach Autorennamen und darüber hinaus fortlaufende Numerierung im Literaturverzeichnis.
   Im Text: Nennung der Autorennamen mit den betreffenden Literaturziffern oder einfache Nummernhinweise.

Augenärztliche Untersuchungs-Einrichtung

Combi II



Universelle Einrichtung zur Behandlung und Refraktion in der Praxis des Ophthalmologen · Zeitsparende Zusammenfassung aller Geräte · Schwenk- und kippbarer Behandlungsstuhl mit elektrischer Höhenverstellung; hygienische, klinische Ausführung, einfache Bedienungselemente; Gesamtplatzbedarf ca. 1 x 1,5 m.

Verlangen Sie ein unverbindliches Angebot von uns!

G. RODENSTOCK MÜNCHEN

OPTISCHE WERKE G. RODENSTOCK · MÜNCHEN 5

Allgemeine und spezielle chirurgische Operationslehre

Begründet von **Martin Kirschner.** Zweite Auflage. Herausgegeben von Professor Dr. **N. Guleke**-Wiesbaden und Professor Dr. **R. Zenker**-Marburg/Lahn. In 10 Bänden. (Jeder Band bzw. Bandteil ist einzeln käuflich.)

Im August 1953 wird erscheinen:

V. Band:

Die oto-rhino-laryngologischen Operationen

Von **H. J. Denecke,** apl. Professor an der Universität Heidelberg.

Die allgemein-chirurgischen Eingriffe am Halse

Von **N. Guleke,** früher o. Professor, Direktor der chirurgischen Klinik, Jena. Mit 655 zum größten Teil farbigen Abbildungen. Etwa 860 Seiten. 1953. **Bei Vorausbestellung bis zum Erscheinen Ganzleinen DM 236.80.** Endgültiger Preis nach Erscheinen Ganzleinen DM 296.— Bei Verpflichtung zur Abnahme des Gesamtwerkes gilt der Vorbestellpreis weiter als Subskriptionspreis.

Inhaltsübersicht: **Die oto-rhino-laryngologischen Operationen.** Von H. J. Denecke, apl. Professor an der Universität Heidelberg. — **Chirurgie des Ohres:** Beleuchtungsquellen und Instrumentarium bei Ohroperationen. Operationen am äußeren Ohr. Operationen am Mittelohr und Innenohr. Otologische Operationsverfahren bei Acusticustumoren. — **Chirurgie der Nase, ihrer Nebenhöhlen und des Epipharynx:** Operationen an der äußeren Nase. Operative Eingriffe bei Erkrankungen der Nasenhöhle. Operationen an den Nasennebenhöhlen. Operationen im Epipharynx. — **Operationen in der Mundhöhle und im Mesopharynx:** Operationen an der Zunge und am Mundboden. Operationen an der Tonsille. Operatives Vorgehen bei retropharyngealen und parapharyngealen Abszessen. — **Chirurgie des Kehlkopfes und der Luftröhre:** Indirekte endolaryngeale Eingriffe. Direkte Laryngoskopie. Tracheo-Bronchoskopie. Verschiedene bronchoskopische Eingriffe. Intubation. Tracheotomie. Thyreotomie und Laryngofissur. Partielle Laryngektomien. Totalexstirpation des Kehlkopfes. Eingriffe bei Lähmungen der Kehlkopfnerven. Operatives Vorgehen bei frischen Verletzungen des Kehlkopfes und der Trachea. Operatives Vorgehen bei erschwertem Dekanülement. Operativer Eingriff bei endotrachealer Struma. Operative Eingriffe bei Laryngocelen. Operative Eingriffe bei Oesophago-Trachealfisteln im Halsbereich. — **Chirurgie der Speiseröhre:** Oesophagoskopie. Verschiedene oesophagoskopische Eingriffe. Operative Behandlung der Zenkerschen Grenzdivertikel. Operative Behandlung der Schluckstörungen bei partieller Lähmung der Pharynxmuskulatur. Behandlung der frischen zirkulären Oesophaguswandschädigungen und der Oesophagusstenosen. Literaturverzeichnis. — **Die allgemein-chirurgischen Eingriffe am Halse.** Von N. Guleke, früher o. Professor, Direktor der Chirurgischen Klinik, Jena. — Anatomische Vorbemerkungen. Die Eingriffe bei den angeborenen Erkrankungen des Halses, bei den Verletzungen des Halses, an der Haut, an dem Unterhautzellgewebe und im Retropharyngealraum, an den Muskeln des Halses, an der Halsrippe, an den Blutgefäßen des Halses, an den Nerven des Halses, an den Lymphgefäßen und Lymphknoten des Halses, bei den Geschwülsten des Meso- und Hypopharynx, am Halsabschnitt der Speiseröhre, an der Schilddrüse, an den Epithelkörperchen, an der Thymusdrüse, an der Carotisdrüse (Glomus caroticum), beim branchiogenen Carcinom, bei sonstigen Geschwülsten am Halse. Literaturverzeichnis. Namen- und Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 1—7 (1953).

Aus der Clínica Alemana, Córdoba, Argentinien
(Direktor: Prof. Dr. P. Busse Grawitz).

Keratitis ohne leukocytäre Entzündungszellen.

Von
P. Busse Grawitz.

Mit 2 Textabbildungen.

Die Cohnheimsche Theorie, durch die die Pathologie für $8^1/_2$ Jahrzehnte auf einen bedauerlichen Irrweg geführt wurde[1], hatte als wesentliche Stütze die Diapedeseversuche an Geweben lebender Tiere. Dieser scheinbare Beweis war indessen mit einem groben Versuchsfehler behaftet, weil sowohl Cohnheim als seine Nachprüfer es unterlassen hatten, die Gewebe, an denen sie in situ Diapedese beobachtet hatten, hinterher einzubetten und an gefärbten Schnitten zu untersuchen, ob denn in ihnen überhaupt eine Entzündung erfolgt war. Dies ist nicht der Fall, weil Gewebe, die der Luft ausgesetzt sind, sich in keinem Fall entzünden. Eine Entzündung tritt nur unter Luftabschluß ein, und bei geeigneten Versuchsbedingungen kann man an einem Mesenterium beobachten, wie sich die Bindegewebsfasern *ohne Hinzuwanderung einer einzigen Blutzelle* autochthon in leukocytäre Zellen umwandeln[2, 3].

Damit ist die Cohnheimsche Theorie offensichtlich *unhaltbar* geworden, denn auch alle anderen zugunsten dieser Hypothese angeführten experimentellen Argumente — z. B. von Senftleben und Leber — konnten durch bessere und umfassende Versuchsanordnungen ausnahmslos widerlegt werden[1].

Was nun die Hilfshypothesen Cohnheims betrifft, muß hervorgehoben werden, daß diese von Anfang an *nur auf morphologischen Ähnlichkeiten* aufgebaut waren, ohne daß jemals ein experimenteller Beweis dafür erbracht wäre. Dies bezieht sich auf die „Entzündungsspindeln", den „Leukocytenwall", das „Eindringen der Leukocyten in die Epithelzellen", die selektiv auswandernden Zellgruppen und die „eingewanderten zerfallenen Leukocyten".

Was die letztgenannte Deutung betrifft, so wurde sie kürzlich trotz der vorliegenden zahlreichen experimentellen Gegenargumente wieder von Kern[8] (Zollinger) angeführt. Ohne auch nur den Versuch zu machen, diese längst widerlegte Deutung kritisch auf ihren Wahrheitsgehalt zu prüfen, setzte man sie einfach als richtig voraus, um *dann* — auf Grund dieser falschen Voraussetzung — die Richtigkeit eben dieser Voraussetzung, nämlich der Cohnheimschen Theorie, zu beweisen!

Ich habe daraufhin noch einmal die 8 experimentell erhärteten Tatsachen angeführt, die jene Deutung übereinstimmend widerlegen und

dartun, daß es sich bei den genannten Elementen um histiogene Vorstufen leukocytärer Entzündungszellen handelt[4].

Nachdem also 8 experimentelle Beweise nicht genügt haben, um jene unbewiesene morphologische Interpretation unmöglich zu machen, ist es vielleicht nicht überflüssig, noch eine 9. Versuchsanordnung zu besprechen, die diesen Cohnheimschen Irrtum widerlegt.

An Experimenten mit Hautentzündungen des Kaninchens habe ich gezeigt, daß man alle physikalischen Reize, die ein Gewebe treffen, so weit hinuntersetzen kann, daß bei der durch sie hervorgerufenen reaktiven Bindegewebsentzündung keine fertigen leukocytären Zellen, sondern *ausschließlich* ihre Vorstufen gebildet werden[5].

Es mußte fraglich erscheinen, ob sich dieser Beweis auch an der Hornhaut würde erbringen lassen; denn während bei der Hautentzündung die ersten leukocytären Zellformen innerhalb einer *bestimmten* nur wenig schwankenden Zeit gebildet werden, zeichnet sich der Verlauf einer Keratitis durch außerordentliche zeitliche Schwankungen aus. Als Beispiel sei erwähnt, daß bei 19 Versuchen an Kaninchen, bei denen tote Staphylokokken in das Hornhautzentrum eingespritzt wurden, folgende Resultate abgelesen wurden:

Tabelle 1.

Zeit in Stunden	1	2	3	6	9	12	15
Zahl der Versuche	2	2	3	3	3	3	3
Unvollkommene Reaktion (B-Formen)	1	2	1	0	1	0	0
Als Ergebnis außerdem auch leukocytäre Vorstufen (B- und C-Formen)	1	0	1	2	0	2	
Als Ergebnis Vorstufen plus leukocytäre Zellen (C- und D-Formen)			1	1	2	1	3

Bei 371 Versuchen, bei denen eine zentrale Keratitis durch 25 verschiedene Substanzen hervorgerufen wurde, waren die Ergebnisse folgende[6]:

Tabelle 2.

Zeit in Stunden	1	2	3	6	9	12	15
Zahl der Versuche	50	49	53	57	53	55	54
Unvollkommene Reaktion (B-Formen)	12	10	14	12	7	1	0
Als Ergebnis außerdem auch leukocytäre Vorstufen (B- und C-Formen)	36	30	23	21	14	11	4
Als Ergebnis Vorstufen plus leukocytäre Zellen (C- und D-Formen)	2	10	16	24	32	43	50

Diese Werte ließen erkennen, wie groß die Schwankungen auch bei den hier behandelten Versuchen sein würden. Andererseits sind sie aber ein Beweis dafür, daß die unvollkommenen leukocytären Zellen nicht Zerfallsprodukte eingewanderter weißer Blutkörperchen sind: denn unmöglich können Elemente, die bei 50 einstündigen Versuchen 36mal gefunden wurden, Zerfallsprodukte einer Zellart sein, die an dem genannten Zeitpunkt nur 2mal und dann nur in wenigen Exemplaren und gemeinsam mit der 100fachen Anzahl unfertiger Zellen angetroffen wurden! Wenn man hinzufügt, daß die spärlichen fertigen leukocytären Zellen bei diesen Frühstadien der Entzündung nur am Limbus zu finden waren, während zentralwärts nur unfertige Formen gebildet waren, erweist sich die Unrichtigkeit dieser Cohnheimschen Hypothese von neuem. — Die Frage war also, ob es möglich wäre, eine so schwache Keratitis zu erzeugen, daß überhaupt *nur* noch diese Zellvorstufen gebildet werden. Hierüber will ich im folgenden berichten.

Technik.

Junge Kaninchen von etwa 1 kg Gewicht wurden gefesselt, ein Augapfel herausluxiert und in dieser Stellung durch eine die Lidspalte verengernde Kocherklemme gehalten (weil sonst die Nickhaut die Cornea abschirmt). Als Strahlenquelle diente ein kleines Modell der Hanauer Höhensonne, deren Röhre genau 50 cm von dem Punkt entfernt lag, an welchem sich die Hornhaut des luxierten Auges befinden würde.

Nach 5 min Anlaufzeit zeigt ein „Bertram-Standard"-Lichtmesser einen Ausschlag auf Lichtwert 12. Von diesem Zeitpunkt an wurden die Versuchstiere mit verdecktem Auge an die vorgeschriebene Stelle gebracht und dann die Abschirmung für die Dauer der Bestrahlungszeit fortgenommen. Sofort wurde das Kaninchen mit verdecktem Auge auf den Operationstisch zurückgebracht, die Kocherklemme entfernt und der Augapfel wieder in die Orbita versenkt.

In Vorversuchen mit 5 min langer Bestrahlung (die eine starke Keratitis zur Folge hat) wurden die Tiere nach 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 18, 24, 36, 48 und 72 Std getötet, um festzustellen, zu welchen Zeitpunkten die entzündliche Reaktion am stärksten war. Dabei stellte sich heraus, daß der „erste Abbau"[7] nach 9 Std am stärksten war und nach 24 Std sich zurückgebildet hatte. Sodann folgte eine neue Entzündungsphase. Dieser „zweite Abbau" erreichte seinen Höhepunkt 48 Std nach der Bestrahlung.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden bei den eigentlichen Versuchen die Kaninchen nach 9 Std getötet. Die Bestrahlungszeiten betrugen bei der ersten Serie 4, 3, 2, 1, $^1/_2$ min.

Befunde.

Sämtliche Hornhäute zeigten beiderseits am Limbus starke Entzündung. Die Hornhautmitte sowie die Epithelzellen hatten schwächer reagiert.

Bei einer 2. Versuchsserie wurden die Bestrahlungszeiten auf 15, 8, 4, 2, 1 sec angesetzt. Auch in diesen Fällen waren fast regelmäßig — mindestens an einem Limbussektor — einzelne leukocytäre Zellen neben den Vorstufen und neben abgebauten Bindegewebsfasern zu finden.

Bei den am kürzesten bestrahlten Hornhäuten sind die Befunde so bemerkenswert, daß sie im folgenden besprochen werden sollen.

Es sei nochmals erwähnt, daß leukocytäre Zellen nicht in jedem Fall erscheinen; falls es der Fall ist, sind sie immer nur in geringer Zahl und in der unmittelbaren Nähe des Limbus vorhanden. Was aber die Aufmerksamkeit des Beschauers vor allem fesselt, ist die *hochgradige* Differenzierung einzelner Fasern oder Faserbündel. Diese ist besonders ausgeprägt in der Schicht unmittelbar unter dem Epithel, und zwar auch in Zonen, in denen noch keine leukocytären Zellen vorhanden sind. Man erkennt (Abb. 1), daß einzelne Faserbündel *in toto* in acidophile Substanz um-

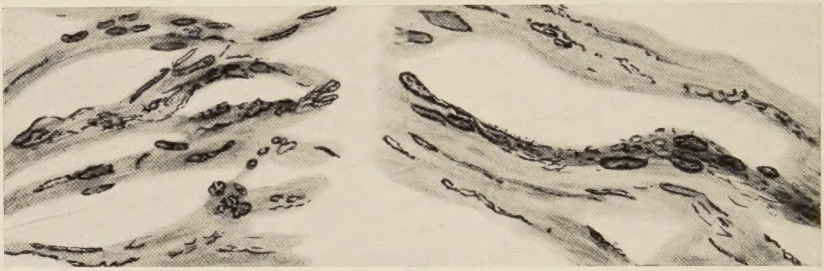


Abb. 1. Hornhaut eines Kaninchenauges, das 9 Std vorher 8 sec mit Höhensonne aus 50 cm Entfernung bestrahlt war. Faserdifferenzierung in Protoplasma und Kernsubstanz. Ok. 7, Obj. 120, Immersion.

gewandelt sind. Diese enthält reichlich basophile Substanz in Form von gut oder schlecht kondensierten Kernen, als Fäserchen, Brocken oder Staub. Überall erkennt man außerdem in den weniger differenzierten Gebieten zarte, sehr lange Fäden aus basophiler Substanz, die dem Faserverlauf folgen und mancherorts Verdickungen zeigen. Sie leiten zwanglos über zu länglichen Kernen, die in (oft langer) Reihe hintereinanderliegen und durch schwanzartige Fortsätze teilweise noch untereinander verbunden sind. Manchmal durchqueren solche Kernreihen ein ganzes Blickfeld.

Dem Beschauer drängen sich 3 Tatsachen gebieterisch auf:

1. Hier ist eine (im Vergleich zum normalen Hornhautgewebe) geradezu enorme Vermehrung basophiler Substanz erfolgt; 2. es ist außerdem reichlich acidophile Substanz (Protoplasma), die vorher nicht existierte, in den Fasern gebildet worden; 3. *unmöglich* kann man dieses Neuauftreten und die *offenbare* Vermehrung von (schlecht kondensierter!) Kernsubstanz oder das gebildete Protoplasma innerhalb der Fasern weißen Blutkörperchen zuschreiben. Ich wage es zu behaupten, daß sich künftige Generationen einmal an den Kopf fassen werden, wenn sie lesen, daß man 85 Jahre hindurch alle solche Bildungen in Bausch und Bogen auf Leukocyten zurückgeführt hat! Ein Betrachten dieser Veränderungen mit der Ölimmersion läßt die Nichtanwendbarkeit dieser Deutung bald genug erkennen.

Dabei soll nicht verkannt werden, daß die *Erklärung* dieser Vorgänge nicht nur äußerst schwierig ist, sondern daß die beobachteten Tatsachen mit den heute herrschenden Ansichten der Mikrochemie, Genetik und Zell-Lehre nicht in Einklang zu bringen sind. *Dies allein* ist der Grund, daß solche Befunde bisher nicht „gesehen" und in ihrer großen Bedeutung gewürdigt wurden. Tatsachen können aber weder widerlegt noch aus der Welt geschafft werden, indem man sie konsequent ignoriert oder mit offensichtlich falschen Deutungen abtut.

Nachdem sich also herausgestellt hatte, daß die Bestrahlungszeiten immer noch zu hoch gewählt waren, wurde der Abstand der Lampe auf 2 m, also das 4fache verlängert und damit die Bestrahlungsintensität auf $^1/_{16}$ reduziert. Aus dieser Entfernung wurden die herausluxierten Augen 8, 4, 2, 1 sec bestrahlt. Wie stets wurden auch Kontrollversuche für jede Zeit angestellt.

Nunmehr waren die Resultate eindeutig! In allen Versuchen hatten sich die normalen Hornhautkörper (A-Formen) in den Limbussektoren mindestens zu verbreiterten Elementen („B-Formen"), bei den längeren Bestrahlungszeiten teilweise auch zu unfertigen leukocytären Zellen („C-Formen") entwickelt. *Dagegen fehlten bei allen Versuchen fertige leukocytäre Zellen (D-Formen) im Hornhautgewebe!*

Bei den *8 sec bestrahlten* Augen (Abb. 2) sind — vor allem am Limbussektor unterhalb des Epithels — noch mehrfache Differenzierungen

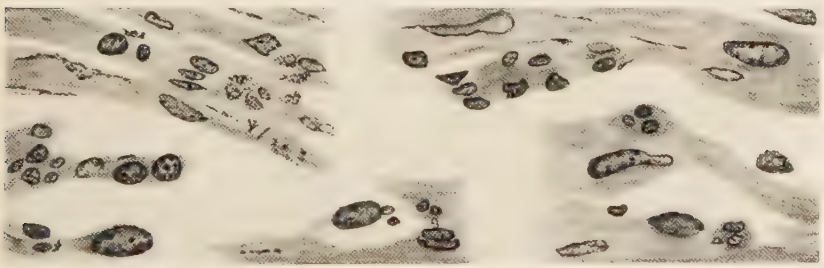


Abb. 2. Hornhaut eines Kaninchenauges, das 9 Std vorher 8 sec mit Höhensonne aus 2 m Entfernung bestrahlt war. Die Faserdifferenzierung ist infolge des 16mal schwächeren Reizes weniger stark, das Auftreten von eosinophilem Protoplasma und die Vermehrung der Kernsubstanz gegenüber dem normalen Hornhautgewebe aber unverkennbar. Bildung leukocytärer Vorstufen. Ok. 7, Obj. 120, Immersion.

einzelner Faserabschnitte eingetreten. Hier liegen, oft in stärker acidophil gefärbter Umgebung, blasenartige scharf umrandete Kerne, aber auch Chromatinmassen, die sich nur unvollkommen kondensiert haben.

Man findet hier Fasern, die in toto mischfarbig differenziert und erfüllt sind und die mit blasenartigen, meist hintereinanderliegenden Kernen vollgepfropft erscheinen: Bilder, die in einer normalen Hornhaut selbstredend niemals vorkommen. Solche umgebildeten langen

Faserabschnitte sind als Vorstufen der (angeblich) „in Reihen marschierenden Leukocyten" zu betrachten.

Die übrige Grundsubstanz zeigt quantitativ weniger Elemente als in der vorhin beschriebenen stärker bestrahlten Hornhaut. Es finden sich zart acidophile Unterfäserchen in Form zierlicher Spindeln, die gelegentlich in Granula segmentiert sind. Viele dieser Gebilde enthalten schwach gefärbte basophile Substanz in Form von Fäserchen, Granula oder blasigen Mikrokernen, deren Größe etwa $^1/_{10}$ eines Leukocytenkernes beträgt.

Man erkennt ferner blasige aufgetriebene Hornhautkörper, in denen das Chromatin sich an einzelnen Punkten zusammengeballt hat. Der Blaseninhalt ist mehr oder weniger stark acidophil tingiert. Andere zu Zellgröße verbreiterte Hornhautkörper zeigen in einem matt acidophilen Leib Chromatinanhäufungen, die teilweise schon die Form und Gruppierung von Leukocytenkernen haben. Eine Verwechslung dieser Elemente mit weißen Blutkörpern ist ausgeschlossen: a) weil der Zelleib (mindestens sektorenweise) verblassend sich direkt in die Grundsubstanz fortsetzt; b) weil das Protoplasma nicht oder nur äußerst schwach pseudoeosinophil granuliert ist; c) weil die Kerne noch unvollkommen ausgebildet sind; und weil solche aufgefaserten Kerne niemals bei (in vitro) regressiv veränderten wirklichen Leukocyten beobachtet werden. Solche unfertigen leukocytären Zellen (C-Formen) sind nur in einem der 8 Sec-Versuche gebildet worden.

Im Gegensatz zu dieser relativ fortgeschrittenen Mikroentzündung sind beim Kontrollversuch an beiden Schnittenden nur die Hornhautkörper angeschwollen. Vielfach haben sie lange Fortsätze mit kernartigen Anschwellungen, die oft mit anderen Elementen in Verbindung stehen. Hier handelt es sich um Vorläufer der eben beschriebenen hintereinanderliegenden Kerne und Kerngruppen, die wir als Vorstufen der später die Fasern substituierenden längsförmig angeordneten Entzündungszellen auffassen.

Bei den kürzer bestrahlten Hornhäuten waren die Ergebnisse folgende:

4 sec: an einem Schnittende nur angeschwollene Hornhautkörper (B-Formen), am anderen außerdem auch die beschriebenen unfertigen leukocytären Elemente (B- und C-Formen); beim Kontrollversuch nur B-Formen an beiden Schnittenden.

2 sec: nur B-Formen; im Kontrollversuch an einem Schnittende auch einige C-Formen.

Fertige leukocytäre Zellen (D-Formen) wurden, wie erwähnt, in keinem dieser Versuche beobachtet.

Ergebnisse.

In den stärker bestrahlten Hornhäuten sind außer unfertigen auch fertige leukocytäre Elemente gebildet. Sowohl das Protoplasma dieser vollendeten als auch das der noch nicht ganz umgebildeten Formen zeigt jene pseudoeosinophile Granulierung, wie sie für Kaninchenleukocyten typisch ist.

Gegenüber den ausgebildeten leukocytären Zellen überwiegen zahlenmäßig bei weitem die unfertigen Elemente sowie die in toto oder partiell umgewandelten Faserbezirke. Im Verlauf solcher mehr oder weniger stark protoplasmatischen Fasern liegen Mikrokerne, schlecht kondensierte Kerne und typische Leukocytenkerne.

Die Tatsache der Umbildung der fibrillären Grundsubstanz in Chromatin und Protoplasma ist angesichts solcher Bilder nicht zu bezweifeln. Durch Leukocyteneinwanderung können diese Veränderungen nicht erklärt werden.

Die Hornhautkörper sind verbreitert und haben acidophile Substanz um sich differenziert, die pseudoeosinophile Granulation fast durchgehend noch vermissen läßt; ausnahmsweise sind matte Granula bereits angedeutet. Die Kernsubstanz dieser Elemente hat eine Umbildung erfahren, bei der eine Neuanordnung zu Leukocytenkernen in allen Stadien zur Beobachtung gelangt.

In den schwach bestrahlten Hornhäuten werden leukocytäre Elemente vermißt, die Vorstufen dagegen in allen Entwicklungsstadien angetroffen. Die Veränderungen der Grundsubstanz sind ebenfalls geringer, aber vom Typ der in den stärker bestrahlten Hornhäuten gefundenen.

Zusammenfassung.

Eine Bestrahlung des Kaninchenauges mit ultravioletten Strahlen erzeugt eine Keratitis, die ihren ersten Höhepunkt nach 9 Std erreicht.

Durch systematische Herabsetzung der Bestrahlungsintensität wird die zu diesem Zeitpunkt beobachtete reaktive Entzündung immer schwächer. Schließlich werden — nach ganz schwachen Bestrahlungen — überhaupt keine leukocytären Zellen, sondern nur noch deren Vorstufen gebildet.

In diesen Fällen tritt gleichzeitig auch eine Differenzierung der Grundsubstanz ein. Es erscheinen protoplasmatische Bezirke, Kernbrocken, schlecht kondensierte Kerne und Leukocytenkerne.

Der Vorteil der Versuchsanordnung liegt in dem gesetzmäßigen Fehlen ausgebildeter leukocytärer Zellen. Daher ist es unmöglich, die unfertigen Zellen als eingewanderte zerfallene Leukocyten zu interpretieren und die — oft sehr erheblichen — Veränderungen der Grundsubstanz durch weiße Blutkörperchen zu erklären.

Literatur.

[1] Busse Grawitz, P.: Experimentelle Grundlagen zu einer modernen Pathologie. Basel: Benno Schwabe & Co 1946. — [2] Busse Grawitz, P.: Semana méd. **101**, 359 (1952). — [3] Busse Grawitz, P.: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 48, 1498. — [4] Busse Grawitz, P.: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 364. — [5] Busse Grawitz, P.: Virchows Arch. (eingereicht). — [6] Busse Grawitz, P.: Prensa méd. argent. (eingereicht). — [7] Busse Grawitz, P.: Schweiz. med. Wschr. **1951**, Nr 65. — [8] Kern, G.: Schweiz. med. Wschr. **1952**, Nr 16.

Prof. Dr. P. Busse Grawitz, Córdoba, Argentinien,
Avenida 24 de Septiembre 1091.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 8—17 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr. E. Engelking).

Vereinfachte Konstruktionen zur Berechnung schiefwinkliger Prismen- und Zylinderkreuzung.

Von

Robert Siebeck.

Mit 6 Textabbildungen.

Wenn wir zwei beliebige Zylindergläser oder sphärozylindrische Kombinationen unter beliebigem Kreuzungswinkel der Achsen miteinander kombinieren, so erhalten wir nach der optischen Wirksamkeit eine neue sphärozylindrische Kombination, deren Achsen wiederum aufeinander senkrecht stehen und nicht etwa einen schiefen Winkel miteinander einschließen. Aus dieser Grunderkenntnis leitet sich seit langem der Widerspruch gegen die Lehre vom Biastigmatismus Marquez, welcher glaubte, durch schiefwinklige Zylinderkreuzungen bei der Zylinderbestimmung ein höheres Maß an Genauigkeit erhalten zu können als bei Bestimmung mit einem Zylinderglas. Auf die ausgiebigen Diskussionen über die Berechtigung des Biastigmatismus, der von Marquez — unter Anerkennung der oben erwähnten Gesetzmäßigkeiten — auch heute noch verteidigt wird, soll hier nicht näher eingegangen werden.

Die Gesetze der gekreuzten Zylinder — nicht zu verwechseln mit dem „gekreuzten Zylinder" Jacksons, der lediglich ein besonderer Anwendungsfall dieses Gesetzes ist, welches für jede beliebige Zylinderkreuzung zutrifft — sind vorwiegend von Thompson, Victorin, Sonnefeld und Krämer entwickelt worden. Es ist das Verdienst Krämers, relativ einfache Konstruktionen aufgezeigt zu haben, mit denen sich sämtliche mit dieser Frage verbundenen Probleme zeichnerisch lösen lassen. Dabei hat Krämer auf die enge Verwandtschaft zwischen Zylinder und Prisma hingewiesen, die freilich auch schon Snellen zur Erfindung der „Stokesschen Linse mit konstanter Achse", auf welche wir später noch zurückkommen werden, geführt hat. Wenn sich die Krämerschen Konstruktionen trotzdem in der Praxis verhältnismäßig wenig durchgesetzt zu haben scheinen — selbst in der neuesten Auflage des Standardwerkes von Henker und Pistor wird für die Berechnung der Zylinderkreuzung die wesentlich schwierigere Superposition zweier Sinuskurven nach Sonnefeld zugrunde gelegt —, so wahrscheinlich deshalb, weil zum Verständnis der Krämerschen Konstruktionen ziemlich hohe Anforderungen in der Kenntnis trigonometrischer Berechnungen

gestellt werden, während ohne deren Kenntnis zwar ein mechanisches Nachzeichnen nach den KRÄMERschen Plänen möglich ist, das Verständnis für das, was getan wird, dagegen in den meisten Fällen fehlen dürfte.

Als Ausgangspunkt für unsere Konstruktionen wählen wir daher nicht die schwierigen und formelreichen trigonometrischen Berechnungen, sondern die Konstruktion des Parallelogramms der Kräfte, welches sich in der Konstruktion von Prismenkreuzungen unmittelbar anwenden läßt, und unter Berücksichtigung der Besonderheiten der Zylinder auch die Konstruktion jeder beliebigen Zylinderkreuzung erlaubt, wobei wir auf völlig verschiedenem Wege schließlich zu einer Konstruktion gelangen, die von der KRÄMERschen nur in einigen Punkten bezüglich der Reihenfolge von Winkelverdoppelung und Parallelverschiebung unterschieden ist, aber gerade durch die Art der Unterschiede eine leichtere Verständlichkeit für sich beanspruchen dürfte.

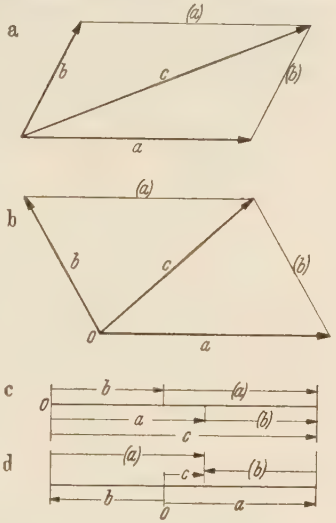


Abb. 1a—d. Parallelogramm der Kräfte. *a* und *b* Stärke und Richtung der Komponenten, (*a*) und (*b*) zugehörige Parallele, *c* Stärke und Richtung der resultierenden Kraft. a bei spitzem Winkel der Komponenten; b bei stumpfem Winkel der Komponenten; c bei gleicher Richtung der Komponenten; d bei entgegengesetzter Richtung der Komponenten.

Das Parallelogramm der Kräfte.

Wirken zwei nach Größe und Richtung bekannte Kräfte gleichzeitig auf einen Körper, so verhält sich der Körper so, als ob auf ihn eine einzige Kraft einwirke, deren Größe und Richtung dargestellt wird durch die von ihm ausgehende Diagonale eines mit den Grundkräften als Seiten konstruierten Parallelogramms (Abb. 1). Hierbei lassen sich aus der Zeichnung gleich einige wesentliche Grundzüge erkennen: Die Richtung der resultierenden Kraft verläuft zwischen den Richtungen der beiden Kraftkomponenten, aber näher zu der stärkeren Kraftkomponente. (Sind beide Komponenten gleich stark, so ist die Resultierende die Winkelhalbierende.) Je spitzer der Winkel ist, den die beiden Kraftkomponenten miteinander einschließen, desto stärker summieren sich die beiden Kräfte, um sich schließlich zu addieren, wenn die Kraftkomponenten gleiche Richtung haben (Abb. 1 c). Je stumpfer der von den Kraftkomponenten eingeschlossene Winkel ist, desto mehr vermindern sie sich, um sich bei einem Winkel von 180° (also bei

entgegengesetzter Richtung) zu subtrahieren (Abb. 1d). Diese beiden Fälle sind als Grenzfälle der Parallelogrammkonstruktion aufzufassen. Zwei gleichstarke Kräfte, die den Winkel von 180° einschließen, heben sich auf.

Ebenso wie wir aus zwei Kraftkomponenten die Resultierende konstruieren können, können wir eine Kraft in zwei Komponenten zerlegen, wobei entweder eine Komponente nach Stärke und Richtung oder beide Komponenten nach ihrer Richtung bekannt sein müssen. Im 1. Falle gestaltet sich die Konstruktion entsprechend Abb. 1, mit dem Unterschied, daß Diagonale (c) und eine Seite (a) des Parallelogramms bekannt sind und aus ihnen die andere Seite (b) zu konstruieren ist. Der 2. Fall wird in der Praxis dann am meisten auftreten, wenn wir eine Kraft in zwei zueinander senkrechte Komponenten zerlegen, um sie in einem Koordinatensystem darzustellen. Abb. 2 zeigt die Zerlegung einer nach ihrer Größe konstanten, nach ihrer Richtung verschiedenen Kraft in ihre Komponenten entsprechend den Koordinaten eines rechtwinkligen Koordinatensystems. Sie deutet gleichzeitig an, in welcher Weise die einzelne Komponente von dem Winkel abhängt, den ihre Richtung mit der Richtung der zu zerlegenden Kraft einschließt. Die Abb. 2 zeigt, daß die Gesamtkraft als Hypotenuse, die Einzelkomponenten als Katheten eines rechtwinkligen Dreiecks aufgefaßt werden können. Das Verhältnis von „Ankathete" zu Hypotenuse im rechtwinkligen Dreieck ist aber gleich dem Kosinus des von beiden eingeschlossenen Winkels. Gehen wir nun noch einen Schritt weiter und tragen die Größe der einen Komponente auf die Ordinate, die des zwischen ihr und der Kraftrichtung eingeschlossenen Winkels auf die Abszisse eines rechtwinkligen Koordinatensystems mit den Koordinaten y und φ, so erhalten wir eine Kurve der Formel $y = \cos\varphi$ (Abb. 3, Kurve I).

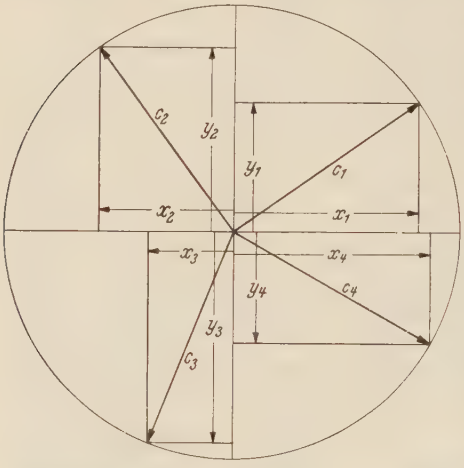


Abb. 2. Zerlegung von gleichgroßen Kräften verschiedener Richtung (c_1 c_4) in ihre Komponenten ($x_1 - x_4$ und $y_1 - y_4$) in einem rechtwinkligen Koordinatensystem.

Mit diesen Überlegungen haben wir die Voraussetzungen zum Verständnis sämtlicher Probleme, die sich aus der Kombination von Zylindern und Prismen ergeben, geschaffen.

Die Kombination zweier Prismen.

Für die Kombination zweier Prismen können wir das Parallelogramm der Kräfte unmittelbar anwenden. Die Richtung eines Prismas wird durch die Richtung der Senkrechten von der brechenden Kante auf die Basis bestimmt, die Stärke des Prismas kann in Prismendioptrien, Ablenkung in Grad oder durch den Winkel der brechenden Kante ausgedrückt und dargestellt werden. Selbstverständlich muß bei der Konstruktion die Resultante in dem gleichen Größenmaß abgelesen werden, in dem die Komponenten gezeichnet wurden. Unter dieser Voraussetzung läßt sich also die Wirkung einer Kombination von 2 Prismen

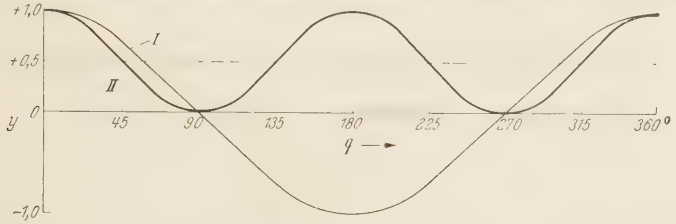


Abb. 3. Kurve *I*: Änderung der einen von 2 rechtwinkligen Kräftekomponenten (y) in Abhängigkeit vom Winkel φ, den sie mit der zu zerlegenden Kraft einschließt. Kurve *II*: Refraktion der Meridiane eines Zylinders, die mit seiner wirksamen Richtung den Winkel φ, einschließen.

unmittelbar nach der Konstruktion des Parallelogramms der Kräfte bestimmen. Eine besondere Abbildung erübrigt sich daher.

Die praktische Anwendung dürfte sich im allgemeinen auf die Wirkung von zwei zueinander rechtwinkligen Prismen beschränken, etwa wenn wir am Maddoxkreuz gleichzeitig eine Exophorie und eine Hyperphorie festgestellt haben und nun das endgültige Prisma wissen wollen.

Außerdem können wir aber auch mit Hilfe dieser Konstruktion die Wirkungsweise des Herschelschen Doppelprismas darstellen: Dieses besteht bekanntlich aus 2 gleich starken Prismen, die in einer gemeinsamen Fassung gegeneinander gedreht werden, so daß sich kontinuierlich jedes Prisma von 0 bis zur doppelten Wirkung des Einzelprismas darstellen läßt. In unserer Konstruktion wird es durch einen Rhombus mit variablen Winkeln und damit variabler Diagonale dargestellt, wobei besonders darauf zu achten ist, daß die Richtung der Diagonale konstant bleibt (Abb. 4).

Die Kombination zweier Zylinder.

Für die schiefwinklige Zylinderkreuzung ist das Parallelogramm der Kräfte in dieser Form zunächst nicht anwendbar. Das wird schon deutlich, wenn die beiden Zylinderachsen einen Winkel von 180° miteinander einschließen: bei gleicher Zylinderstärke heben sich die

Zylinder dabei nicht auf, sondern addieren einander wie zwei Kräfte gleicher Richtung; beim Zylinder sind aber die Richtungen 0 und 180^0 identisch.

Um dies zu verstehen, wollen wir die Refraktion der einzelnen Zylindermeridiane in Abhängigkeit von dem Winkel, den sie mit dem wirksamen Hauptschnitt (nicht der Achse) einschließen, in ein rechtwinkliges Koordinatensystem einzeichnen, so wie wir vorher (Abb. 3, Kurve I) die Größe der einen von zwei zueinander rechtwinkligen Kraftkomponenten in Abhängigkeit von dem mit der Gesamtkraft eingeschlossenen Winkel eingezeichnet haben. Dabei sei die Formel für die Refraktion eines Zylindermeridians als bekannt vorausgesetzt und auf ihre Ableitung verzichtet. Sie lautet:

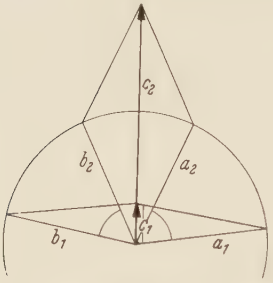


Abb. 4. Wirkungsweise des Doppelprismas nach HERSCHEL.

$$D_M = D_{\mathrm{cyl}} \cdot \cos^2 \varphi ,$$

wobei D_M die Refraktion des Meridians M ist, der in dem Zylinder der Refraktion D_{cyl} mit der wirksamen Richtung den Winkel φ einschließt. Wir erhalten auf diese Weise die Kurve II der Abb. 3. Wir sehen sofort, daß sie der ersten Kurve ähnlich ist, sich aber in einigen charakteristischen Punkten von ihr unterscheidet:

Das Gemeinsame besteht darin, daß beides Kosinuskurven sind, die erste von der Formel $y = \cos \varphi$, die zweite von der Formel

$$y = \cos^2 \varphi = \frac{1}{2} + \frac{\cos 2\varphi}{2}.$$

Der Unterschied besteht in folgendem (was sich auch schon aus der zweiten Form der Gleichung ablesen läßt):

1. Eine ganze Phase wird bereits bei der Drehung um 180^0 durchlaufen.

2. Die Amplitude der Kurve entspricht der Hälfte des zylindrischen Brechwertes.

3. Die Achse der Kurve ist gegenüber der Achse des Koordinatensystems um einen Betrag verschoben, der der Hälfte des zylindrischen Brechwertes entspricht. Sie stellt damit das „sphärische Äquivalent" des Zylinders dar, auf dessen Bedeutung später noch besonders eingegangen werden soll.

Daraus ergeben sich einige für das Verständnis der Zylinderlinsen wichtige Folgerungen:

1. Während zwei gleichstarke Kräfte sich dann aufheben, wenn ihre Richtungen um 180^0 verschieden sind, heben sich zwei gleich-

starke Zylinder in ihrer Zylinderwirkung dann auf, wenn ihre Richtungen um 90^0 verschieden sind.

2. Die Summe von zwei aufeinander senkrecht stehenden Meridianen eines Zylinders ist immer gleich, ihre Hälfte, die damit das arithmetische Mittel sämtlicher Zylindermeridiane ist, entspricht dem „sphärischen Äquivalent", also der Hälfte der nominellen Zylinderrefraktion, sofern wir es mit reinen Zylindern ohne sphärische Komponente zu tun haben.

Die praktisch-optische Bedeutung des sphärischen Äquivalentes liegt darin, daß ihm im astigmatischen Strahlengang der „Kreis kleinster Verwirrungen" entspricht, also die einzige Stelle, an der eine unverzerrte, wenn auch unscharfe Abbildung stattfindet.

Kombinieren wir mehrere Zylinderlinsen, so ist das sphärische Äquivalent der Kombination gleich der Summe der sphärischen Äquivalente der einzelnen Linsen, unabhängig von dem Winkel, unter dem die Kreuzung erfolgt.

Wie schon oben angedeutet, kennen wir eine Form des Zylinders, deren sphärisches Äquivalent gleich 0 ist: den gekreuzten Zylinder Jacksons (Lindner).

Bei ihm kommen einige Zylindereigenschaften daher besonders klar zum Ausdruck. So besitzt jeder Zylinder einen polaren Aufbau, dessen „Pole" durch die aufeinander senkrecht stehenden Hauptschnitte dargestellt werden. Wenn jedoch der eine Hauptschnitt $+1{,}0$, der andere 0 dptr beträgt, so wird diese Polarität natürlich nicht so sinnfällig, wie dann, wenn der eine Hauptschnitt $+0{,}5$ und der andere $-0{,}5$ dptr beträgt. Die zylindrische Komponente dieser beiden Gläser sowie eines Zylinders von $-1{,}0$ dptr ist aber gleich, der Unterschied besteht lediglich in der Größe des sphärischen Äquivalentes. Außerdem zeigt der gekreuzte Zylinder aber auch noch die Bedeutung, die der Hälfte des nominellen Zylinderwertes als Unterschied der Hauptschnittrefraktion und des sphärischen Äquivalentes zukommt: betragen die Hauptschnitte $\pm 0{,}5$ dptr, so beträgt der nominelle Zylinderwert 1,0 dptr. Wir können in dieser Weise also jeden Zylinder als Kombination seines sphärischen Äquivalentes mit einem gekreuzten Zylinder entsprechender Stärke auffassen, wodurch das Verständnis der Zylinderkreuzungen erleichtert wird.

Nachdem wir gezeigt haben, daß die Refraktion der Zylindermeridiane durch eine Kosinuskurve von halber Länge und halber Amplitude dargestellt wird, können wir die Zylinderkreuzung auch mit Hilfe des Parallelogramms der Kräfte durchführen, wenn wir den Winkel, unter dem sich die wirksamen Meridiane schneiden, verdoppeln, auf den so gewonnenen Schenkeln die Stärke der beiden zu kreuzenden Zylinder auftragen (strenggenommen müssen wir die Hälfte des

nominellen Zylinderwertes auftragen, in der Praxis wird hierdurch jedoch nur der Maßstab, nicht aber die Konstruktion an sich geändert) und darüber das Parallelogramm der Kräfte konstruieren. Die Länge der Diagonale zeigt dann die Stärke der gesuchten Zylinderkombination an; um ihre Richtung zu finden, müssen wir den Winkel, den sie mit dem Schenkel einschließt, der bei der Verdoppelung seinen Platz behalten hat, halbieren. Diese Regel gilt für die Kreuzung von Zylindern mit gleichem Vorzeichen, bei entgegengesetztem Vorzeichen muß sie entsprechend abgewandelt werden, was weiter unten geschildert werden soll.

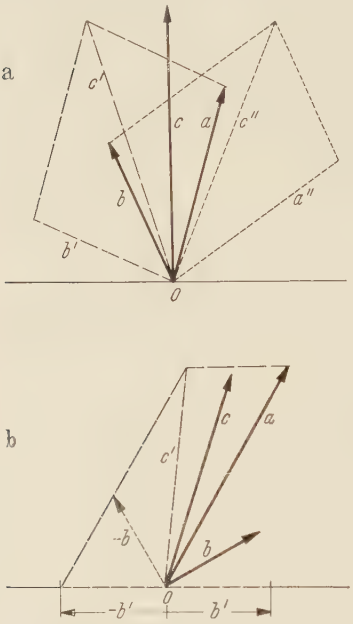


Abb. 5 a u. b. Darstellung der Wirkungsweise schiefwinkliger Zylinderkreuzungen. a für Zylinder mit gleichem Vorzeichen. b für Zylinder mit entgegengesetztem Vorzeichen (Erläuterung s. Text).

Beispiel (Abb. 5a): zyl. +4,0 A. 165° werde gekreuzt mit zyl. +3,0 A. 25°. Die Wirkung des zyl. +4,0 liegt im Meridian 75°, die des zyl. +3,0 bei 115°. Sie werden nach Tabo aufgezeichnet und die Refraktion in Längen aufgetragen (a und b der Abb. 5a). Hierauf wird der Winkel zwischen a und b nach b' verdoppelt und über den Seiten a und b' das Parallelogramm konstruiert (gestrichelte Konturen), die Diagonale c' gezogen, die die Stärke der Zylinderkombination angibt. Zur Feststellung ihrer Richtung c wird der Winkel zwischen ihr und der Seite a halbiert. Wir können den Winkel zwischen a und b auch über a nach a'' verdoppeln und über den Seiten a'' und b das Parallelogramm konstruieren (punktierte Konturen), welches mit dem ersten kongruent ist; halbieren wir dann den Winkel zwischen der Diagonale c'' und der Seite b, so erhalten wir wieder die Richtung c als wirksame Richtung des neuen Zylinders (91° Tabo). Seine Stärke wird durch die Länge der Strecke C bzw. c' oder c'' ausgedrückt und beträgt 5,4 dptr.

Das sphärische Äquivalent des resultierenden Zylinders ist gleich der Summe derer der Einzelzylinder, also $+2{,}0 + 1{,}5 = +3{,}5$, das sphärische Äquivalent der resultierenden Zylinderkomponente $= +2{,}7$, die Formel der Resultierenden lautet also sph. +0,8 komb. zyl. +5,4, Wirkung 91° oder Achse 1°.

Die Wahl der wirksamen Richtungen geschah aus Gründen der Genauigkeit und besseren Verständlichkeit. An dem Ergebnis wird

dagegen nichts geändert, wenn wir statt dessen einfach die Zylinderachsen zugrunde legen und die Resultante ebenfalls als Zylinderachse ablesen. Trotzdem werden wir der Einheitlichkeit wegen auch künftig mit den wirksamen Richtungen arbeiten.

Haben die beiden zu kreuzenden Zylinder entgegengesetzte Vorzeichen, so haben wir zwei Möglichkeiten der Konstruktion, die wir gleich an Hand eines Beispiels erklären wollen (Abb. 5b):

a = zyl. +5,0 A. 150°, Wirkung 60°,
b = zyl. —2,0 A. 120°, Wirkung 30°.

Wie wir oben auf Grund der Polarität des Zylinders gezeigt haben, gehören Vorzeichen und wirksame Richtung unmittelbar zusammen, und die aufeinander senkrechten Richtungen haben entgegengesetzte Vorzeichen. An Stelle der Richtung $b = 30°$ können wir daher die Konstruktion mit der Richtung $-b = 120°$ durchführen, in der die Zylinderstärke +2,0 beträgt, und dann den Winkel zwischen a und $-b$ nach $-b'$ verdoppeln und hieraus in der oben gezeigten Weise das Parallelogramm der Kräfte konstruieren. Die Winkelhalbierende zwischen Diagonale c' und Seite a hat dann ebenfalls positives Vorzeichen, ihre Richtung beträgt 72°, ihre Stärke +4,4 dptr. Bei der Berechnung der Sphäre muß natürlich mit dem sphärischen Äquivalent von —2,0 dptr gerechnet werden, also +2,5 — 1,0 = +1,5 dptr.

Der andere Weg besteht darin, daß wir den Winkel zwischen a und b nach b' verdoppeln und b' über 0 hinaus als $-b'$ abtragen (im Parallelogramm der Kräfte wird entgegengesetztes Vorzeichen durch entgegengesetzte Richtung dargestellt), und nun wie vorhin das Kräfteparallelogramm über den Seiten a und $-b'$ konstruieren.

Für das Vorzeichen der Resultierenden ist lediglich zu beachten, daß es gleich dem Vorzeichen der Komponente ist, die während der Konstruktion ihr Vorzeichen nicht geändert hat.

Das sphärische Äquivalent der Resultante ist, wie oben gezeigt, +1,5 dptr, das ihrer zylindrischen Komponente +2,2, die endgültige Formel lautet also —0,7 komb. zyl. +4,4 Wirkung 72° oder Achse 162°.

Zum Schluß sei noch ein Sonderfall der Kreuzung von Zylindern mit entgegengesetztem Vorzeichen besprochen und dargestellt: die „Stokessche Linse mit konstanter Achse“ oder der Astikorrekt, der damit identisch ist. Es handelt sich dabei um zwei Zylindergläser der Stärke +2 und —2 dptr, die in einer gemeinsamen Fassung um ein Zahnradsystem so gegeneinander drehbar sind, daß ihre Achsen bzw. wirksamen Richtungen stets gleichweit von einer konstanten Mittellage entfernt sind. Stehen die wirksamen Richtungen parallel, so resultiert daraus ein Planglas, stehen sie senkrecht aufeinander, so resultiert daraus ein gekreuzter Zylinder der Stärke +2,0 komb. zyl. —4,0; in allen Zwischenlagen resultieren ebenfalls „gekreuzte Zylinder“ im Sinne

JACKSONS, d. h. Kombinationen, deren sphärisches Äquivalent stets 0 ist, und deren Stärke von dem Winkel abhängt, unter dem sich die wirksamen Richtungen schneiden.

Wir haben versucht, in Abb. 6 eine Darstellung nach unserer Konstruktion zu geben, wobei wir die Bezeichnung grundsätzlich genau so gewählt haben wie bei den gewöhnlichen Zylinderkreuzungen, d. h. a und b zeigen die wirksamen Richtungen der Teilzylinder an (a_1 und b_1, sowie a_2 und b_2 sind jeweils zugehörige Stellungen), b'_1 und b'_2 zeigt die zur Parallelogrammkonstruktion erforderliche Verdoppelung der Winkelkreuzung an, $-b'_1$ und $-b'_2$ die Verlängerung von b'_1 und b'_2 über die Mittellinie (entgegengesetztes Vorzeichen!), c'_1 und c'_2 die Diagonalen der Kräfteparallelogramme bzw. in diesem Falle Rhomben, und c_1 und c_2 schließlich die resultierende wirksame Zylinderrichtung, die das gleiche Vorzeichen wie a hat. Da der Astikorrekt als negativer Zylinder bezeichnet ist, wird man also a negativ und b positiv setzen. Wie Abb. 6 zeigt, bleibt die Richtung von c unverändert und nur die Stärke ändert sich, es liegen also im Prinzip die gleichen Verhältnisse vor wie beim HERRSCHELschen Doppelprisma. Tatsächlich wurde SNELLEN zu dieser Erfindung durch den Anblick eines Doppelprismas nach Art des HERSCHELschen angeregt.

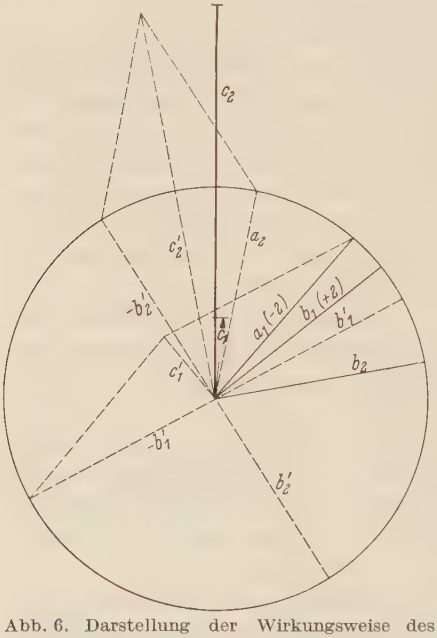


Abb. 6. Darstellung der Wirkungsweise des „Astikorrekt" oder der „STOKESschen Linse mit konstanter Achse" (Erläuterung s. Text).

Zum Schluß seien noch die Unterschiede zwischen KRÄMERS und unserern Konstruktionen hervorgehoben, — wir haben absichtlich die gleichen Beispiele gewählt, um einen Vergleich besser zu ermöglichen: KRÄMER führt die Winkelverdoppelung immer so aus, daß die Richtung des stärkeren Zylinders konstant bleibt, verlängert bei Zylindern mit gleichem Vorzeichen die Seite des verdoppelten Schenkels über die Mitte hinaus und konstruiert daraus ein Dreieck, dessen Basis so zu sich selbst verschoben wird, daß sein einer Endpunkt mit dem Mittelpunkt zusammenfällt. Das ist insofern etwas sinnentstellend, als in der analytischen Geometrie die Abtragung einer Strecke in entgegen-

gesetzter Richtung ja gerade Umkehr des Vorzeichens bedeutet. Bei der Kreuzung von Zylindern mit entgegengesetztem Vorzeichen unterbleibt dagegen die Verlängerung über die Mittellinie. Außerdem kann unsere Konstruktion genau so gut vom Zylinder mit der stärkeren als auch von dem mit der schwächeren Refraktion ausgehen, womit eine Einschränkung wegfällt, die KRÄMER selbst als störend empfunden hat.

Die Kombination von Zylindern und Prismen bzw. die notwendige Dezentrierung eines Zylinderglases zur Erzielung eines prismatischen Effektes erfolgt auch unter Anwendung des Parallelogramms der Kräfte. Doch ist dieses Kapitel von HARTINGER so erschöpfend behandelt worden, daß wir dem nichts Neues hinzuzufügen haben.

Die gezeigten Konstruktionen gelten selbstverständlich nur im Bereich des GAUSSischen Raumes, d. h. unter der Annahme unendlich dünner Linsen für achsennahe Strahlen.

Zusammenfassung.

Es wird gezeigt, wie sich mit Hilfe des Parallelogramms der Kräfte nicht nur die Berechnungen schiefwinkliger Prismenkreuzungen, sondern auch schiefwinkliger Zylinderkreuzungen durchführen lassen. Dabei wird von der Funktionskurve der Zylindermeridiane ausgegangen, die eine Kosinuskurve halber Amplitude und halber Phasenlänge ist. Um die Zylinderkreuzung auf das Parallelogramm der Kräfte zurückzuführen, muß daher der Winkel, unter dem sich die wirksamen Richtungen schneiden, verdoppelt werden; nach Ermittelung der die Resultante darstellenden Diagonale muß derWinkel, den diese mit der unverändert gebliebenen Zylinderrichtung einschließt, wieder halbiert werden. Bei Kreuzung von Zylindern mit entgegengesetztem Vorzeichen muß nach Winkelverdoppelung der eine Schenkel von dem 0-Punkt in entgegengesetzter Richtung abgetragen werden, entsprechend den Konstruktionsregeln der analytischen Geometrie. Der Unterschied zu den Konstruktionen KRÄMERs wird hervorgehoben.

Literatur.

HARTINGER: Z. ophthalm. Opt. **17**, 1, 33 (1929); **18**, 1, 33 (1930). — HENKER u. PISTOR: Einführung in die Brillenlehre. Weimar 1927. — Der Augenoptiker, Bd. 1. Pößneck 1949. — KRÄMER, R.: Z. Augenheilk. **46**, 8 (1921); **60**, 172 (1926). Graefes Arch. **110**, 134 (1922). — LANCASTER: Refraction and Motility. Illinois 1952. — LINDNER, K.: Z. Augenheilk. **45**, 357 (1921); **60**, 346 (1926); **62**, 209 (1927). Klin. Mbl. Augenheilk. **103**, 273 (1939). — MARQUEZ, M.: Ophthalm. ibero amer. (Buenos Aires) **2**, 165 (1941). — PASCAL, JOSEPH J.: Amer. J. Ophthalm. **28**, 644 (1945). — SNELLEN: Graefes Arch. **19**, 2, 78 (1873). — SONNEFELD: Z. ophthalm. Opt. **9**, 33 (1921).

Dr. ROBERT SIEBECK, Heidelberg,
Universitäts-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 18—41 (1953).

Die orbitalen Erscheinungen beim Basedow in ihren kausalgenetischen Zusammenhängen (Exophthalmus, Lidsymptome, Paresen).

Von

Fr. Poos.

Einleitung.

Die Frage, ob mit der Aktivierung bzw. „Basedowifizierung" der Schilddrüsen und Mitreaktion vor allem der Hypophyse nur eine quantitative Änderung der normalen Inkretion verbunden ist, oder ob als nosologisch entscheidender Faktor mit der quantitativen auch eine qualitative, d. h. durch Qualitätsänderung erst krankmachende Wirkung der Inkrete eintritt, ist nicht ohne weiteres zu beantworten, da vermehrte Inkretion auch der normalen Inkrete, also die größere Dosis in der Zeiteinheit, abnorme Erregungen und abnorme Hemmungen zeitigen könnte. Es sprechen aber viele Anzeichen für die Annahme, daß mit der erhöhten Aktivität auch gleichzeitig eine qualitativ geänderte Inkretion verbunden ist.

Auf einen Mechanismus, der zu einer Änderung der Inkrete führen muß und der ganz sicher nichts mit unmittelbarer nervaler Tätigkeit zu tun hat, soll im Hinblick auf die Genese der orbitalen Basedowsymptome ganz besonders hingewiesen werden. Es handelt sich hierbei um lokale, innerhalb der Drüse selbst ablaufende hämodynamische Krisen, die vom wechselnden Schwellungszustande hervorgerufen werden. Wie jede spezifische Zelle einer Drüse mit Drüsenausführungsgang (Abflußmöglichkeit) im Zustande erhöhter Aktivität vermehrt Flüssigkeit aufnimmt und absondert, entsteht bei entsprechendem Sekretionsreiz auch für jede spezifische Zelle einer Drüse ohne Drüsenausführungsgang, d. h. mit ausschließlicher innerer Sekretion, ein erhöhter Flüssigkeitswechsel. Übersteigt hierbei, wie das bei zahlreichen Sekretionsanlässen (s. unten) der Fall ist, die Menge der mehr oder weniger akut produzierten Flüssigkeit die Menge der Flüssigkeit, die in derselben Zeit in die Blutbahn resorbiert werden kann, so kommt es zwangsläufig zu einer Anschwellung der einzelnen Drüsenzelle, zu einer Vermehrung der extracellulären Flüssigkeit, die entweder diffus angetroffen wird, sich in präformierte Blindsäcke (Drüsenfollikel) ergießt, oder erst innerhalb des Gewebes cystische Räume mit epithelialer Auskleidung gestaltet. In jedem Falle aber müssen akute Schwellung der sezernierenden Zellen und Flüssigkeitsvermehrung zu einem Druck-

anstieg innerhalb des Stützsystems und zu einem Schwellungsdruckanstieg des ganzen Organs innerhalb der Drüsenkapsel führen. Dieser intracapsuläre Druckanstieg erhöht den Druck in den inneren Drüsenvenen, so daß die konsekutive, mächtige Capillarisation, also die veränderte Hämodynamik im Circulus vitiosus die Schwellungskrise auf einen Höhepunkt treibt, der, wie bei der Schilddrüse, an Pulsationserscheinungen u. ä. (s. unten) leicht erkenbnar, aber weitgehend auch vom reaktiven Verhalten des übrigen Kreislaufs abhängig ist.

Da die Hypophyse beim Menschen und vielen Säugetieren ohne Spielraum zum Hauptteil direkt vom Knochen umschlossen ist und nach oben der Sellaraum durch die ausgespannte Dura mit dem darauf lastenden Gehirn abgeschlossen ist, lassen sich gerade bei ihr die Rückwirkungen der oft sehr erheblichen intrasellaren Kreislaufvariation bei Schwellungsreaktion der Drüse auf die morphologische und färberische Verfassung der aktiven Zellen der verschiedenen Lappen, sowie die Änderung der Gesamtstruktur des Organs studieren, im Gegensatz zu Hypophysen mit fehlender oder ganz flacher Sella. Bei mangelhafter Resorptionsmöglichkeit und Aufstauung werden die Sekrete der aufgequollenen, stark ödematösen Zellen des Vorder- und Mittellappens in der Richtung des niedrigsten Druckes zum Teil direkt durch Neurohypophyse und Hypophysenstil hirnwärts abfließen (s. hierzu die Abbildungen und Erläuterungen in der ausführlichen Experimentalarbeit von Poos (1927): „Die Reaktionsformen der Hypophysis cerebri" bei verschiedenen Tieren, und zwar im Anschluß an Kastration, Schwangerschaft, Thyreoidektomie, Parathyreoidektomie mit und ohne Schutznahrung, bei Halsstrumen usw.). Ähnliche Reaktionsformen, die immer mit der zwangsläufigen Kreislaufänderung parallel gehen, treten auf nach Vergiftungen, im Fieber und, wie Berblinger experimentell zeigen konnte, nach parenteraler Verabfolgung von Eiweiß. Es kommt nur darauf an, daß der Sekretionsreiz genügend stark ist; die Drüsenveränderungen sind reversibel, wenn der Sekretionsreiz, wie z. B. die parenterale E-Wirkung oder Schwangerschaft, vorübergehend war, während fortbestehende Korrelationsstörungen, wie sie mit Erkrankung des thyreo-parathyreoidealen Apparates gegeben sind, zu weitgehenden Strukturveränderungen führen, die in entsprechend langer Zeit verschiedene Stadien durchlaufen (Poos l. c.).

Den bekanntlich beim Basedow in klinisch kontrollierbarer Weise recht häufig und nicht selten in regelmäßigen Zeitabständen rezidivierenden Schwellungskrisen der vergrößerten, aktiven Schilddrüse mit ihren rein mechanischen Rückwirkungen auf den orbitalen Kreislauf werden wir im nächsten Kapitel unsere besondere Aufmerksamkeit zu widmen haben.

Bezüglich der allgemeinen Symptomengenese soll zunächst noch ein besonders wichtiger Punkt hervorgehoben werden. Ähnlich wie bei der

Akromegalie die bitemporale Hemianopsie und Opticusatrophie nicht eigentlich endokrin bedingt ist, sondern sekundär-mechanisch durch Druckwirkung des Hypophysenadenoms zustande kommt, haben wir, um in der Zusammenhangsforschung jeden Weg zu versuchen, auch hier die Frage aufzuwerfen: sind die orbitalen Basedowmanifestationen Folgeerscheinungen einer unmittelbar endokrinen Wirkung an den Erfolgsorganen in der Orbita, oder stehen Exophthalmus und Lidsymptome am Ende einer Wirkungskette, die erst *sekundär* von vorwiegend physikalischen Einflüssen ihren Ausgang nimmt. Stoßen wir dabei auf entsprechende plausible Zusammenhänge, dann wird zur Erklärung der orbitalen Basedowsymptome weder die Kenntnis der eigentlichen Ursachen dieser Allgemeinerkrankung notwendig sein, noch wird es dann möglich sein, von den krankhaften Vorgängen in der Orbita Rückschlüsse auf die eigentliche Ursache des Basedow zu ziehen.

Darüber hinaus wird eine Theorie der kausalen Zusammenhänge erst dann praktisch brauchbar und richtig sein, wenn sie in der Lage ist, gleichzeitig eine Erklärung abzugeben für eine große Anzahl wichtiger Sondererscheinungen, die alle unseren klinischen Erfahrungen entsprechen. Von diesen wäre, soweit sie nur die Orbitalsymptome betreffen, besonders hervorzuheben: 1. die Tatsache, daß in 20% der Fälle die Erkrankung ohne Exophthalmus einhergeht, bzw. jeweils zur Zeit der klinisch-statistischen Untersuchung nicht angetroffen wurde; 2. die Tatsache, daß in 10% der Fälle der Exophthalmus auch einseitig sein kann, bzw. jeweils bei der klinisch-statistischen Untersuchung noch einseitig angetroffen wurde; 3. daß sehr häufig eine mehr oder weniger starke Seitendifferenz im Grade des Exophthalmus meßbar ist, wobei in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Koinzidenz mit einer entsprechenden Seitendifferenz in der Ausbildung der Struma feststellbar ist; 4. die scheinbare genetische Unterschiedlichkeit und Dissoziation zwischen Lidsymptomen und Exophthalmus; 6. das Auftreten der Lidsymptome als Vorläufer des später progredienten Exophthalmus; 7. die spätere oft vollständige Rückbildung der anfänglich lebhaften Lidsymptome trotz Fortbestehens des Exophthalmus und allgemeinen Basedow; 8. der schließliche Stillstand in der Progression des Exophthalmus auf bestimmter Stufe, und zwar in den allermeisten Fällen trotz Fortbestehens der allgemeinen Basedowsymptome; 9. das Persistieren des chronischen Exophthalmus auch nach Abheilung des allgemeinen Basedow durch erfolgreiche Therapie; 10. das regelmäßige Fehlen von Lidsymptomen bei einem sich in der Kindheit entwickelnden Basedowexophthalmus; 11. der praktisch kaum zu befürchtende akute Anfall bei ausgereiftem chronischen Exophthalmus; 12. das Paradoxon eines subakuten oder akuten malignen Exophthalmus bei nur geringfügiger und unvollständiger Manifestation der allgemeinen Base-

dowsymptome oder gar im Anschluß an eine Schilddrüsenexstirpation; 13. das Verhalten der intraocularen Muskelapparate; 14. die Tendenz zu sekundärer Hypotonie des Augapfels bei ausgereiftem Exophthalmus; 15. die Besonderheiten bei den nicht seltenen kinetischen Muskelfunktionsstörungen.

Die Schwellungskrisen der Basedow-Schilddrüse.

Die im allgemeinen gleichmäßige Anschwellung der Schilddrüse ist beim Basedow in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle nur gering bis mäßig. G. R. Murray (1905) fand unter 147 Fällen 51mal eine geringe, 58mal eine mäßige und 29mal eine beträchtliche Vergrößerung; außerdem war 9mal eine Vergrößerung nicht nachweisbar, die aber bei einer früheren Untersuchung bestanden hatte. Das Verhalten der Basedow-Schilddrüse ist aber charakterisiert durch sehr häufige und nicht selten außerordentlich große vorübergehende Schwankungen ihrer Größe, die augenscheinlich bedingt sind durch eine wechselnde Menge von sezernierter Flüssigkeit, mit der gleichzeitig ein wechselnder Blutgehalt parallel geht. Die bekannten vasculären Symptome wie Pulsation der Kropfgeschwulst selbst, Geräusche und Schwirren sind in sämtlichen Fällen nicht zu jeder Zeit nachweisbar (Kocher 1902). Sehr wahrscheinlich werden diese vasculären Symptome der Schilddrüse zu Zeiten ihrer Schwellungskrisen besonders deutlich. Es handelt sich hierbei um den einleitend schon für die Drüsen ohne Ausführungsgang allgemein als bedeutungsvoll hingestellten zwangsläufigen Vorgang der sekretionssteigernden Selbstkongestion, die bei der an sich schon aktiven und hinsichtlich ihrer Flüssigkeitsabsonderung hoch reaktionsempfindlichen Basedow-Schilddrüse zu besonders großen Schwankungen führt, mit denen dann eine entsprechende Fluktuation der übrigen Symptome, vor allem am Herz-Kreislaufsystem, einhergeht. Solche Schwellungskrisen mit Tachykardien, die nach Stunden oder im Laufe eines Tages wieder abklingen können, stehen nicht selten im Gefolge von psychischen Erregungen, und nicht selten gelangen sie mit einer gewissen Rhythmik in mehr oder weniger großen Zeitabständen zur Beobachtung oder hängen in anderen Fällen von anderen kongestiv-endokrinen Momenten, wie der Eintritt der Menses, ab. Sehr häufig sind sie aber abends, nachdem der Basedowkranke sich zur Ruhe gelegt hat; oder er wird durch die plötzliche Tachykardie wieder aus dem Schlafe geweckt, wobei er dann nicht selten wegen der allgemeinen Unruhe das Bett wieder verläßt. Da hierbei sonst nichts Besonderes geschieht, müssen wir annehmen, daß die mit der Horizontallagerung verbundene Blutmengenverschiebung mit Erhöhung des Venendruckes im Kopfgebiet bei vielen Individuen ausreicht, um in den reaktionsempfindlichen Schilddrüsen den akut fortschreitenden Vorgang der

Selbstkongestion mit Sekretionsdrucksteigerung, d. h. die Schwellungskrise, auszulösen. Diese führt dann bald infolge vermehrten Übertrittes des durch höhergradige Stauung wahrscheinlich auch qualitativ geänderten Sekretes ins Blut zur Tachykardie. Sehr wahrscheinlich sind in dieser Weise die häufigen abendlichen und nächtlichen Anfälle von Tachykardie erklärbar. Auch stimmt damit überein, daß im allgemeinen die Pulsfrequenz morgens höher ist als gegen Abend. In vielen Fällen wird es sich bei den nächtlichen Anfällen um eine beträchtliche Erhöhung einer schon vorbestandenen erhöhten Pulsfrequenz handeln, die nun erst den Kranken stört und ihn beunruhigt. Nach den größeren Statistiken von G. R. Murray (1905) und H. Sattler (1909) findet man bei etwa 80% der Basedowkranken zur Zeit der Untersuchung eine gesteigerte Pulsfrequenz von 100—150 je Minute.

Aber auch körperliche Anstrengungen und seelische Erregungen führen häufig zu heftigen Paroxysmen mit akuter Anschwellung der Strumen. In anderen Fällen wiederholen sich solche Anfälle nach tagelangen Zwischenpausen und dauern dann mehr oder weniger lange an. Hingston-Fox (1890) verfolgte Pulskurven über 8 Monate und fand dabei Anfälle von etwa 24stündiger Dauer mit Zwischenpausen von einigen Tagen bis zu einer Woche. Da der Blutdruck in den meisten Fällen beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, in der Regel mit den Anfällen ansteigt und in der Ruhe wieder absinkt, handelt es sich bei der Vergrößerung des Herzens in allen Richtungen vornehmlich um eine Aktivitätshypertrophie. Die Reservekraft des Muskels ist aber bald erschöpft, und die Herzwand gibt nach. Im Ruheintervall kann diese Erweiterung auch bald wieder zurückgehen. Sogar nach beträchtlichen Vergrößerungen kann das Herz wieder zu normaler Größe zurückkehren.

Für unser Problem interessieren uns hier ganz besonders die mit den Paroxysmen einhergehenden Änderungen der Hämodynamik im Kopfgebiet, soweit es sich um den Abtransport des venösen Blutes handelt. Besonders im Liegen mit der gleichzeitig eintretenden Blutmengenverschiebung, aber auch bei körperlicher Anstrengung und Emotionen haben wir mit venösen Überfüllungen und venösen Drucksteigerungen zu rechnen, die zur Hauptsache aber durch die akute Schwellung der Schilddrüsenlappen zustande kommen, deren Raumbeanspruchung im abgeschlossenen Halsgebiet zu einer oft deutlich sichtbaren Stauungserweiterung der Halsvenen führt, die nicht selten auch Pulsation zeigen. So treten auch für den Abtransport des venösen Blutes aus der Orbita, der, wie H. Sattler (l. c.) überzeugend nachwies, beim Basedow sowohl durch den Sinus cavernosus als auch durch die vorderen Gesichtsvenen erfolgt, ganz neuartige Verhältnisse ein. Es sei gleich betont, daß die hierbei in Frage kommenden

Drucksteigerungen in den orbitalen Venen nicht ausreichen, um gegen die myostatische Repulsion eine Bulbusverlagerung nach vorne zu erzwingen. Wären sie so stark, daß sie ohne weitere Umstände es vermöchten, dann würde auch gleichzeitig eine intraoculare Drucksteigerung auftreten, wie diese bei künstlicher Stauung am Halse auch eintritt. In der Regel ist aber beim Basedow das Gegenteil der Fall. In welchem besonderen Zusammenhang die basedowspezifische Hämodynamik in der Orbita und speziell für den orbitalen Muskelkreislauf der progressive Basedow-Exophthalmus mit seinen Eigentümlichkeiten in Erscheinung treten muß, wird erst verständlich durch nähere Kenntnis der Besonderheiten des orbitalen Muskelkreislaufs, von der im nächsten Kapitel die weiteren Betrachtungen ihren Ausgang nehmen sollen.

Störungen im Augenmuskelkreislauf und ihre Folgen für die Lage des Bulbus in der Orbita.

Der Muskeltrichter stellt in der Orbita einen Raum dar, in welchem der Gewebsdruck infolge der repulsiven myostatischen Kraft des Muskelmantels erhöht ist. Dieser Druck, der auch zwangsläufig die Höhe des Druckes in den Venen bestimmt, unterliegt durch die assoziierten Muskelbetätigungen bei Bulbusbewegungen (abgesehen von übermäßiger Konvergenzanstrengung) keinen oder nur geringfügigen Schwankungen, da die äußeren Augenmuskeln bei den Blickbewegungen sich praktisch rein isotonisch verkürzen und wieder verlängern, im Gegensatz zum Skeletmuskel, d. h. ihre Zugspannung bleibt praktisch immer dieselbe. Deshalb bleiben, im Gegensatz zu den statische Arbeit leistenden Skeletmuskeln, auch die Druckverhältnisse in den verschiedenen Anteilen des intramuskulären Gefäßsystems immer konstant, und da der konstante äußere Venendruck relativ hoch ist, dürfen wir annehmen, daß im Augenmuskel auch in der Ruhe sämtliche Capillaren, wiederum im Gegensatz zum Skeletmuskel, dauernd eröffnet sind (Poos, 1950, 1951).

Wie hoch der Druck in den äußeren Muskelvenen ist, können wir nicht exakt angeben, da alle blutigen und unblutigen Venendruckmessungen nach Eröffnung des Muskeltrichters fehlerhaft sind; jedoch müssen wir als untere Druckgrenze etwa 10 mm Hg annehmen und können sagen, daß je nach der Größe des physiologischen Muskelquerschnittes und der diesem zugeordneten Ruhespannkraft der Venendruck extramuskulär etwa zwischen 10—14 mm Hg bei den verschiedenen Individuen schwankt. Der hydrostatische Druck in den intramuskulären Venen und Capillaren wird jedoch noch höher sein, denn setzt man die Poissonsche Querkontraktion mit $^1/_3$—$^1/_2$ der Zugspannung, unter der die Augenmuskeln stehen, in Rechnung, so ergibt sich für die intramuskulären Gefäße ein Umgebungsdruck, der entsprechend

und nicht unwesentlich höher liegt. In den Augenmuskeln selbst kann demnach der Blutdruck in der arteriellen Endstrombahn nicht wie in der übrigen Körperperipherie auf sehr niedrige Werte abfallen, sondern das Blut mündet mit noch großen pulsatorischen Druckschwankungen in den Anfangsteil der Hochdruckcapillaren. Der Wert für die systolische pulsatorische Druckelevation nähert sich dann in den auslaufenden Präcapillaren, also in einem Gefäßrohrgebiet, wo noch eine Druckfiltration möglich ist, dem wasserzurückhaltenden Druck der Bluteiweißkörper.

Hier liegt auch die Möglichkeit einer automatischen Selbstregulierung von Ernährung und dimensionalem Wachstum der Augenmuskeln, denn würde der Gesamtquerschnitt des Muskelmantels und damit die repulsive Spannkraft weiter zunehmen, so wäre gleichfalls eine weitere Steigerung des hydrostatischen Blutdruckes in der Endstrombahn des Muskelkreislaufes die Folge, welche aber schließlich über den onkotischen Blutdruck hinausginge und mit dem konsekutiven Wasserübertritt die Ernährungslage und Sauerstoffversorgung für den Muskel verschlechtern würde. Infolge der hiermit zusammenhängenden automatischen Termination des Muskelquerschnitts im Verhältnis zur Muskellänge können aber normalerweise solche Störungen im Muskelkreislauf nicht auftreten. Zu einem pathologischen Flüssigkeitswechsel innerhalb des Augenmuskels muß es aber kommen, wenn aus anderen Gründen sich der Druck in der Endstrombahn auch nur mäßig erhöht (Poos 1951).

Führen nämlich Venendrucksteigerungen in der Orbita durch Stauungen im Halsgebiet im Zusammenhang mit den Schwellungskrisen der vergrößerten Basedowschilddrüsenlappen, die jeweils nur wenige Millimeter Hg zu betragen brauchen, im Verein mit den hohen tachykardischen Pulswellen, die bis in den Anfangsteil der hochgestellten Capillaren vordringen, im Gebiete der Endstrombahn zu pulsatorischen Druckelevationen, die die Höhe des onkotischen Blutdruckes übersteigen, dann ist der Muskel mit seiner statischen Leistungsfähigkeit in Gefahr, und wir kommen jetzt erst zu einem Verständnis für den Grundvorgang bei der exophthalmischen Bewegung.

Grundvorgang bei der exophthalmischen Bewegung.

Die Frage, ob die mit einer mehr oder weniger akuten Schwellungskrise einer weichen, mäßig vergrößerten, basedowifizierten Schilddrüse verbundene Stauung im Halsvenengebiet zu einer Venendrucksteigerung innerhalb der Orbita führen wird, muß bejaht werden, denn hierbei wird auch das Venenblut, das bei der gleichzeitigen Drucksteigerung im Sinus cavernosus durch die Gesichtsvenen abfließt, von der Stauwirkung erfaßt.

Ganz anders liegen natürlich die Verhältnisse z. B. bei der gewöhnlichen derben Struma colloides, die über Jahrzehnte ganz langsam wächst und zu einem großen Halsumfang führen kann. Halshaut, die umgebenden Gewebe und die Gefäße passen sich durch parallel gehendes Wachstum den nur ganz allmählich sich ändernden räumlichen Verhältnissen an, so daß, da keine akuten Schwellungskrisen hinzutreten, auch keine krisenhaften Aufstauungen im orbitalen Kreislauf auftreten können; vor allem fehlen auch die mit den basedowischen Schwellungskrisen verbundenen allgemeinen Herz-Kreislaufreaktionen.

Bei Tage bedingt die Stärke des Anfalls oder die Stärke der Dauerkrise mit Tachykardie das Maß der Venendrucksteigerung im rückwärtigen Gebiet des Kopfes einschließlich Orbita, im Bett und bei Nacht kommt noch der erschwerende und eine jede Schwellungskrise verstärkende und häufig auch die Krise einleitende Umstand der Blutmengenverschiebung hinzu. Der Pulsus celer im Paroxysmus mit seiner bis ins Capillargebiet hohen und frequenten Pulswelle erhebt jetzt, bei Aufstauung von Muskelvenen und -capillaren, den systolischen oder auch den mittleren Druck in der Endstrombahn über die Höhe des onkotischen Blutdruckes, so daß die Abfiltrierung einer gewissen Wassermenge von den Bluteiweißkörpern unvermeidlich ist. Diese Wassermenge wird wohl, wenn es sich nicht um erhebliche Störungen handelt, laufend wieder resorbiert, so daß noch kein eigentliches Muskelödem resultiert. Gleichwohl ist hierbei, solange die hämodynamischen Änderungen andauern, der Diffusionsweg für Sauerstoff und Nährbestandteile zwischen Capillaren und Muskelzellen mit ihren nervalen Endplatten bedeutend verlängert, und es ist seit Krogh (1929), Eppinger (1935) und Büchner (1939) bekannt, daß das Sauerstoffgefälle durch Zwischenschaltung eines Flüssigkeitsfilms außerordentlich schnell abnimmt. Hierauf reagiert aber der neuromuskuläre Endapparat in empfindlicher Weise. Die Abnahme des Muskeltonus und eine entsprechende Verlängerung der Augenmuskeln wird die unausbleibliche Folge sein. Erst dieser Vorgang gestattet es, daß der Bulbus durch die expulsiven Kräfte etwas vorgelagert werden kann.

Durch die Schwächung der Muskelkraft und fortschreitende Längung der Muskeln sinkt auch etwas der Venendruck, so daß der ganze Vorgang bis zum ausgereiften und dann stationär bleibenden Exophthalmus langsam stetig verläuft und mit superponierten Schwankungen und Schüben, die den Basedowkrisen entsprechen. Die allmähliche Auslängung der Augenmuskeln bis zum Höhepunkt des chronischen Exophthalmus ist hierbei nicht in erster Linie eine Folge der Dehnung des elastischen Faserapparates, sondern erfolgt auch durch Längenwachstum, da bei Schwächung des physiologischen Muskelquerschnittes infolge Ernährungsdefizits die durch Expulsion erzeugte Zugspannung

bald die Kraft der noch möglichen Ruhespannung der Muskeln übersteigt und damit die Voraussetzungen für ein progressives Längenwachstum gegeben sind (Poos 1951). Vergegenwärtigen wir uns diesen zum Basedowexophthalmus führenden Grundvorgang, so werden schon einige klinische Besonderheiten, die den ganzen Verlauf der exophthalmischen Bewegung betreffen können, verständlich.

Bevor wir uns aber mit den verschiedenen Verlaufsformen des Exophthalmus beschäftigen, muß zunächst von der Entstehung der Lidsymptome die Rede sein, weil der Zusammenhang zwischen dem zum Exophthalmus führenden Grundvorgang und der Ausbildung der Lidsymptome ein sehr enger ist und auch die Lidsymptome während des ganzen Krankheitsverlaufes einem typischen Wandel unterworfen sind.

Die Lidsymptome beim Basedow.

Kommt es im Falle einer einfachen, chronisch-progressiven Protrusion auf Grund der oben beschriebenen basedowspezifischen Störung im Kreislauf der äußeren Augenmuskeln zu einer Aufhebung des normalen Gleichgewichtes zwischen Repulsion und Expulsion, so wird, da die Repulsionskraft nachläßt, die konsekutive Auslängung durch elastische Dehnung und progressives Längenwachstum in erster Linie die geraden Augenmuskeln betreffen müssen. Da der Levator palpebrae am wenigsten diesen Einflüssen unterliegt, insbesondere keine Dehnung erleidet, wird er der fortschreitenden Verlängerung der geraden äußeren Augenmuskeln, die am Umfange des Exophthalmusgrades meßbar ist, nicht Schritt halten können. Er wird je nach der Ausgangslage des Bulbus und den zeitlichen Verhältnissen des Fortschreitens der Protrusion in einem Maße relativ zu kurz bleiben, das von Fall zu Fall erheblichen Unterschieden unterworfen sein kann. Aus diesem Grunde ist auch der Grad der Senkungsinsuffizienz nicht nur bei den verschiedenen Fällen, sondern auch im Verlaufe der Entwicklung der orbitalen Basedowsymptome recht unterschiedlich.

Schon A. v. Graefe (1864) hat darauf hingewiesen, daß die Senkungsinsuffizienz durchaus unabhängig vom derzeitigen Grade des Exophthalmus sein kann und hat auch beobachtet, daß dieses Symptom im Verlaufe der Krankheit vollständig wieder verschwinden kann, ohne daß dabei eine meßbare Verringerung der Protrusion eingetreten ist, eine Beobachtung, die in der Regel bestätigt werden kann, wenn die Entwicklung der orbitalen Basedowsymptome bis in ihre Endstadien verfolgt wird. In diesem Sinne müssen auch die Prozentzahlen verstanden werden, die statistisch etwas aussagen über die Fälle mit fehlenden Lidsymptomen, mit schon vorhandenen Lidsymptomen bei noch fehlender deutlicher Protrusion und mit zunächst noch einseitiger Ausprägung. In der Regel sind bei einseitigem Exophthalmus auch die Lidsymptome einseitig, und zwar auf der Seite der Protrusion.

In den noch frischen Anfangsstadien bzw. bei noch fortschreitender Protrusion mit erheblicher Senkungsinsuffizienz besteht das Gifford-sche Zeichen der schwierigen Umstülpbarkeit des Lides, sehr wahrscheinlich auch infolge der relativen Kürze des Levator palpebrae bei Verlängerung der geraden Augenmuskeln. Erst später in älteren, „ausgereiften" Fällen wird diese Eigentümlichkeit wieder vermißt (H. Gifford 1906). — In früh und allmählich zur Entwicklung gelangenden Fällen von kindlichem Basedowexophthalmus passen sich Lidspaltenbreite, Größe der Lider, besonders der Oberlider und Länge des Levator palpebrae durch parallelgehendes Wachstum vollständig den mit der Protrusion entstehenden neuen Verhältnissen an, so daß auch bei hochgradigem jugendlichen Basedowexophthalmus in der Regel keine Lidsymptome nachweisbar sind und auch zu keiner Zeit nachweisbar waren.

Das v. Graefesche Lidsymptom besteht aber nicht nur in einer Senkungsinsuffizienz der Oberlider. Bei typischer Ausprägung ist außer der ungenügenden Mitsenkung des Oberlides bei Senkung der Blickebene eine überschüssige Mithebung des Oberlides bei Hebung der Blickebene nachweisbar. Läßt man unter dem führenden Finger die Bulbi eine solche Aufwärtsbewegung tätigen, so beobachtet man häufig eine stärkere und voraneilende Retraktionsbewegung der Lider in dem Augenblicke, wo die Bulbusachsen die Horizontale erreichen oder etwas überschritten haben. Ähnliche vorübergehende Retraktionsbewegungen werden nicht selten sichtbar bei der Unterhaltung mit dem Patienten oder wenn er aufmerksam Dinge fixiert, die oberhalb seiner horizontalen Blickebene liegen (z. B. wenn er im Sitzen die Gesichter an ihm vorübergehender Personen beobachtet). Ziehen wir die basedowspezifische Kreislaufstörung innerhalb der äußeren Augenmuskeln, und zwar besonders der geraden äußeren Muskeln in Betracht, die infolge der vermehrten Flüssigkeitsproduktion bis zum Ödem zu einer Schwächung dieser Muskeln führt, so wird anzunehmen sein, daß für die Hebung der Bulbi stärkere Innervationsimpulse notwendig sind als unter normalen Umständen. Infolge der Mitinnervation des Levator müssen sich diese für die Bulbusbewegung notwendigerweise verstärkten Innervationsimpulse als abnorme Retraktionsimpulse auf die Lider übertragen. Dieser Zusammenhang ist in den Anfangsstadien und in den Fällen, wo eine Progression der Protrusion auf eine entsprechende Funktionsschwäche der äußeren Augenmuskeln hinweist, zumeist auch nachweisbar. Es besteht hierbei eine große Ähnlichkeit mit den verstärkten Retraktionsbewegungen der Oberlider, die, ohne daß ein Basedow vorliegt, dann in Erscheinung treten, wenn für die Bulbusbewegung nach oben stärkere Impulse notwendig sind (z. B. bei unvollständig abgeheilter Oculomotoriusparese, gelegentlich auch bei Myasthenie).

Bekanntlich erweitern sich die Lidspalten durch Hebung der Lider bei normalen Personen mehr oder weniger stark bei Schreck- und

Angstzuständen, sowie schon bei angespannter Aufmerksamkeit. Beim Basedowexophthalmus im Stadium der noch bestehenden relativen Kürze der Lidheber und leichten psychischen Erregbarkeit wird diese gleiche Reaktion immer besonders deutlich sein, da die Ausgangsstellung des Oberlidrandes schon dem oberen Hornhautrand oder darüber hinaus entspricht. Man kann aber nicht von einem den Levator betreffenden zentral bedingten „Dauererregungszustand" oder „Krampfzustand des Muskels" sprechen; vielmehr ist die Lidspalte des in fortschreitender Protrusion begriffenen Augapfels in erster Linie dauernd abnorm weit wegen der im Verhältnis zu den geraden äußeren Augenmuskeln relativen Kürze des Levators, der auch die Senkungsinsuffizienz bedingt; hierauf superponieren sich vorübergehende Retraktionsimpulse, die im Falle des Gebrauches der Bulbusheber abnorm stark sind. Die „Dissoziation" zwischen Senkung der Blickebene und Oberlidsenkung verschwindet nicht selten später wieder vollständig, wenn der progressive Exophthalmus endgültig stationär geworden ist und die Länge des Levators sich der Länge der äußeren Augenmuskeln angepaßt hat. Sehr häufig sind dann auch die überschüssigen Retraktionsimpulse gering oder gar nicht mehr nachweisbar, da das Stationärbleiben des Exophthalmus ja darauf hinweist, daß Kreislaufverhältnisse und Flüssigkeitswechsel der Augenmuskeln sich wieder der Norm genähert haben und im Erholungsstadium sich auch die Funktionsschwäche der äußeren Augenmuskeln wieder mindern kann.

Freilich kann der Exophthalmus, ob ohne oder mit erfolgreicher Therapie des Grundleidens, sich nicht wieder zurückbilden, auch nicht nach vollständiger Normalisierung der Muskelfunktion, da an der im Endstadium erreichten anatomischen Muskellänge sich nichts mehr ändern kann.

Das v. Graefesche Lidzeichen beim Basedow besteht also aus zwei Symptomen, die eine gewisse Selbständigkeit voreinander haben: 1. die anatomisch bedingte Senkungsinsuffizienz während des progressiven Stadiums, 2. die funktionell bedingte überschüssige Retraktionsbewegung beim Gebrauch der Bulbusheber während des Stadiums der progressiven Protrusion. Danach stehen das Verhalten der Lider, die Entstehung der Lidsymptome, ihre quantitative Ausbildung und ihre spätere Rückbildung in direkter Abhängigkeit von dem zum Exophthalmus führenden Grundvorgang, der sich im Gebiete der äußeren Augenmuskeln abspielt (s. oben). Hiergegen spricht auch nicht der gelegentliche Befund, daß die Lidsymptome der exophthalmischen Bewegung deutlich vorauszugehen scheinen. In Wirklichkeit klagen diese Patienten in der Regel um diese Zeit unter anderem über Spannungsgefühl in der Augenhöhle, und es kann sich sehr wohl die Lage vorher tiefer zurückliegender, z. B. hyperoper aber auch emmetroper Augen

nicht unwesentlich geändert haben, ohne daß wir bei der Untersuchung mit dem Exophthalmometer schon um diese Zeit abnorme Protrusionswerte feststellen. Spielt sich das alles einseitig ab, so läßt sich auch schon mit Beginn der Lidsymptome eine geringe Differenz in der Lage der Bulbi feststellen.

Mit dieser Darstellung der kausalgenetischen Zusammenhänge bezüglich der Lidsymptome beim Basedow wird weitgehend eine im Jahre 1929 über diesen Gegenstand verfaßte eigene Abhandlung korrigiert (Poos 1929). Die eingangs aufgeworfene Frage, ob die orbitalen Basedowsymptome unmittelbar durch endokrine Einflüsse in der Orbita selbst entstehen oder, ähnlich wie die Opticusatrophie mit Gesichtsfeldstörung beim Hypophysenadenom, als sekundär-physikalisch bedingte Begleitsymptome aufzufassen sind, muß nach den in dieser Abhandlung aufgezeigten Zusammenhängen dahin beantwortet werden, daß direkte endokrine Einflüsse in der Orbita selbst nicht angenommen werden müssen, vielmehr sowohl der Exophthalmus als auch die genetisch mit dem exophthalmischen Grundvorgang zusammenhängenden Lidsymptome indirekt und zwar durch physikalische Einflüsse zustande kommen, die den orbitalen Kreislauf und damit auch die Hämodynamik im Kreislauf der äußeren Augenmuskeln alterieren, wobei ein Hauptfaktor die Schwellungskrise der Basedowschilddrüse ist, durch welche infolge Stauungswirkung im Halsgebiet der Abfluß des venösen Blutes aus der Orbita erschwert ist.

Die verschiedenen Verlaufsformen des Exophthalmus.

Bei einem nicht unerheblichen Teil der auf Grund der übrigen Hauptsymptome klinisch als sicher erkannten Basedowfälle läßt sich schwer beurteilen, ob eine geringfügige und dann stationär bleibende Protrusion stattgefunden hat. In diesen Fällen läßt der Nachweis geringfügig, aber typisch ausgeprägter Lidsymptome einen solchen Vorgang vermuten. Es ist dabei zu bedenken, daß diese meist weniger schwer Erkrankten nur gelegentlich ambulant zur Untersuchung kommen und in der Regel auch nicht vom Augenarzt untersucht werden; im Gegensatz zu den Fällen, bei denen in der Regel die Allgemeinerkrankung auch relativ akut einsetzt und bei denen die orbitalen Symptome gleich in auffallender und subjektiv störender Weise in Erscheinung treten. Bei anderen werden aber während des ganzen Krankheitsverlaufes die orbitalen Symptome vollständig vermißt, wie auch bei anderen die Werte für den Grundumsatz dauernd den normalen Bereichen entsprechen können oder auch, wiederum bei anderen, dem Patienten zum Bewußtsein kommende akute Schwankungen in der Herz-Kreislaufdynamik fehlen können. Diesen Krankheitsverläufen ist wahrscheinlich auch eine mehr oder weniger stetige Hormonausschüttung

zugeordnet, bei welcher Schwellungskrisen der Drüsen mit akuten, vorübergehenden, krisenförmigen Verstärkungen aller Basedowsymptome in den Hintergrund treten. Bei einem solchen Verhalten von Schilddrüse und Herz, d. h. bei fehlendem Zusammenwirken von Schwellungskrise der Schilddrüse und Tachykardie mit Pulsus celer würde die Rückwirkung auf den orbitalen Kreislauf so geringfügig sein können, daß innerhalb des Augenmuskelkreislaufes die Störungsschwelle nicht oder nur selten erreicht wird, die den Grundvorgang für eine Protrusionsbewegung auslöst. Von hier aus gibt es alle Übergänge bis zur Auslösung eines akuten Exophthalmus, von dem weiter unten die Rede sein wird. Der kritische Punkt, bei dem in der Endstrombahn des Augenmuskelkreislaufs Wasser übertritt, kann in unterschiedlichem Maße schon bei geringfügigeren Krisen oder erst bei stärkeren Krisen erreicht werden, und zwar ist dieses auch abhängig von den präformierten Venendruckverhältnissen im Muskeltrichter, die wesentlich bestimmt werden von der myostatischen Kraft des Muskelmantels, der im Falle hyperopischer Konstitution einerseits und myopischer Konstitution andererseits in ähnlicher Weise differieren kann wie die zugeordneten Werte für den intraocularen Druck (Poos 1952).

Durch den Umstand, daß bei denselben Individuen diese Verhältnisse in der Orbita nicht selten zwischen rechts und links differieren, könnte eine Reihe von Fällen, bei denen der Exophthalmus zunächst nur einseitig auftritt und für längere Zeit einseitig bleiben kann, verständlich werden. Der wesentlichere Umstand zum Verständnis der anfänglichen Einseitigkeit und späteren Differenz im Grade des Exophthalmus scheint aber der häufige Unterschied in der Größenausbildung der Basedowstruma auf der rechten und linken Seite zu sein. In der Literatur überwiegt bei einseitiger Struma und einseitigem Exophthalmus oder bei einseitig stärkerer Protrusion die Koinzidenz mit der Schilddrüsenlappenschwellung auf der gleichen Seite (H. Sattler 1909, de Wecker 1889, G. Buschan 1894, Gowers 1892, Fr. Müller 1906, A. Kocher 1902). Dieses Verhalten wird nur durch die Annahme verständlich, daß die rechts- oder linksseitigen Schwellungskrisen der Struma den venösen Blutabfluß aus der Orbita der entsprechenden Seite stärker behindern als auf der anderen, so daß durch die gleichzeitigen Krisen der Herzdynamik (Tachykardie mit Pulsus celer) auf der Seite des stärker behinderten Blutumlaufes in der Endstrombahn des Augenmuskelkreislaufes eher und leichter der Störungsgrad erreicht wird, bei dem mit dem Wasserübertritt der Grundvorgang für eine Protrusionsbewegung eingeleitet wird.

Alle bisher erwähnten, im einzelnen Fall sehr wechselnden Umstände sind auch maßgeblich dafür, ob der zumeist doppelseitige chronisch progrediente Exophthalmus kaum merklich einschleichend oder

subakut in auffallender Weise mit verstärkten Lidsymptomen in Erscheinung tritt und sind auch maßgeblich für die zeitlichen Verhältnisse der Progredienz, wobei auch im Zusammenhang mit wechselnden Blutfüllungszuständen in der Orbita geringe Schwankungen im Grade der Protrusion meßbar werden. Im weiteren Verlaufe, wenn sich sonst nichts ereignet, wird aber der Exophthalmus stationär, wobei der Zeitpunkt des Stillstandes und der jeweilige Grad der Ausbildung sehr variieren können. In manchen Fällen mag das Nachlassen der Herzkraft oder das „Abklingen" des ganzen Basedow hierfür eine gewisse Rolle spielen. Entscheidend für den Stillstand der Protrusionsbewegung trotz Fortbestehens der Basedowsymptome ist die Selbstausheilung, bzw. die automatische Begrenzung des Vorgangs in der Orbita selbst. Es sinkt nämlich der Venendruck im Muskeltrichter und Muskelkreislauf parallelgehend mit dem Nachlassen der myostatischen Repulsionskraft als Folge der Auslängung und Schwächung der Muskeln durch Ernährungsdefizit im Stadium der Progression. Damit ist aber die Voraussetzung für eine dauernde Wiedernormalisierung der Funktionen in der Endstrombahn des Muskelkreislaufs gegeben, und es wären neue und stärkere Störungsimpulse notwendig, um den Prozeß der Progression wieder in Gang zu setzen. Gleichzeitig sinkt aus denselben Gründen der intraoculare Druck, der jedenfalls in diesem Endstadium in der Regel als erniedrigt angetroffen wird, im Gegensatz zum Stadium der akuten Progression, wo er sogar erhöht sein kann. Ein unmittelbarer endokriner, die Bulbustension variierender Einfluß kommt beim Basedow wohl kaum in Frage.

Infolge des Stationärbleibens der Länge der äußeren geraden Augenmuskeln und der Wiedernormalisierung ihrer kinetischen Funktionen können schließlich auch die Lidsymptome mit fortschreitend nachlassender Tendenz wieder verschwinden (s. oben). Eine spontane Rückbildung des Exophthalmus selbst ist aber aus anatomischen Gründen nicht möglich. Er bleibt seinem Grade nach fixiert.

So präsentiert sich der hinsichtlich seines progressiven Charakters und hinsichtlich der Lidsymptome ausgeheilte und im ganzen in seinem Endstadium ausgereifte benigne Basedowexophthalmus mit typischen Merkmalen: 1. Stillstand der Progression, 2. Rückbildung der Lidsymptome, 3. Erniedrigung des intraocularen Druckes. Der gesamte Zustand bedingt gleichzeitig eine weitgehende Sicherung gegen die Möglichkeit des Auftretens einer neuen akuten Progressionsphase bzw. gegen die Möglichkeit der Umwandlung der benignen Protrusion in einen malignen, das Auge gefährdenden Exophthalmus.

Der akute, maligne Exophthalmus.

Der akute Exophthalmus kann einseitig und doppelseitig auftreten oder beide Seiten mit einem zwischenzeitlichen Intervall nacheinander

befallen. Bezüglich der statistischen Häufigkeit ist zu berücksichtigen, daß es alle Übergänge gibt vom akuten, sich aber selbst wieder kompensierenden Progressionsschub im Verlaufe des sich sonst aber in benignen Grenzen haltenden Exophthalmus im progressiven Stadium, über die subakuten Fälle, die häufig noch mit vorwiegend konservativen, gegen den Basedow im ganzen gerichteten therapeutischen Maßnahmen zu beherrschen sind, bis zu den Fällen, die sehr akut und mit größter Heftigkeit der das Auge gefährdenden Erscheinungen auftreten, weshalb wir bei diesen malignen Zuständen meist gezwungen sind, durch breite Eröffnung der Nebenhöhlen eine möglichst schnelle und ausgiebige Entlastung des orbitalen Kreislaufs herbeizuführen. Die Basis, auf der während des Krankheitsverlaufes durch das Wirksamwerden besonderer Umstände zu irgendeinem Zeitpunkte der akute Prozeß als Komplikation hinzutritt, bleibt immer der Basedow. Freilich bedarf hierbei das paradoxe Verhalten Aufklärung, daß auch bei solchen Fällen diese Komplikation auftreten kann, bei welchen bis dahin orbitale Basedowsymptome kaum oder gar nicht registriert worden sind oder der Basedow klinisch in schwächerer Form mit Fehlen bestimmter Kardinalsymptome (z. B. Grundumsatzerhöhung) vorliegen kann, oder der akute Orbitalprozeß erst im Anschluß an eine Thyreoidektomie, die aber dann wohl immer vom Basedow her indiziert war, zur Entwicklung gelangt. Es scheint also für die akute, schwere und maligne Wirkung nicht in jedem Falle eine entsprechend intensive Verursachung vom Grundleiden her, etwa die plötzlich vermehrte Ausschwemmung von Hormonen, notwendig zu sein, sondern, wie das Streichholz für den Brandherd, wird auch ein geringfügiger, basedowspezifischer Anlaß als auslösende Ursache dann für die akute Form verantwortlich zu machen sein, wenn entsprechende Bedingungen dafür in der Orbita selbst gegeben sind.

Der stetige, ruhige, oder nur mit kleinen Schüben einhergehende Verlauf der Protrusionsbewegung beim benignen chronischen Exophthalmus ist nur gewährleistet durch die immer wieder und fortlaufend einsetzende Kompensation des durch kurz dauernde oder lang anhaltende Schwellungskrisen der Schilddrüse mit Tachykardie usw. dekomponierten orbitalen Kreislaufs (s. oben). Das Hauptmoment hierfür ist die schlaffe Relaxion der äußeren geraden Augenmuskeln, durch welche dann mit Nachlassen der Krise der Venendruck für den Muskelkreislauf so weit absinken kann, daß der gleiche Kreislauf die von ihm exfiltrierte Flüssigkeitsmenge in einem gewissen, aber genügendem Umfange und genügender Beschleunigung wieder rückresorbieren kann. Der bei der basedowspezifischen hämodynamischen Hochbeanspruchung den orbitalen Kreislauf gefährdende Umstand ist das vollständige Fehlen von Lymphgefäßen in diesem Druckraum. Der Kreislauf ist also bei

seiner stetigen und auch bei der schubweise erfolgenden Flüssigkeitsmehrproduktion bezüglich der Rückresorption auf sich selbst, bzw. auf eine ausreichende Gegenregulation angewiesen, und diese setzt mit dem O-Mangel und Änderung der Ernährungsverhältnisse für die Muskeln ein. Tritt aber bei entsprechender anatomischer Präformation in der Augenhöhle die reaktive Muskelrelaxion in nicht genügendem Umfange auf (z. B. hyperopische Konstitution der Muskeln, erworbene Rigidität der Muskeln, insbesondere bei nur geringfügig oder gar nicht vorbestandenem Exophthalmus) und ist der kreislaufentlastende Effekt der Abnahme des Muskeltonus nicht genügend, dann kann auch ein relativ geringfügiger und selbst nur kurz dauernder Anlaß im Sinne einer Krise dazu führen, daß die Menge der Flüssigkeitsproduktion größer wird als die Flüssigkeitsmenge, die in der Zeiteinheit rückresorbiert werden kann.

Bei den gegebenen Druckverhältnissen im Muskeltrichter führt dieses Ereignis zwangsläufig zu einer Venendruckerhöhung infolge Tamponade des Kreislaufs und diese im Circulus vitiosus zu einer zwangsläufig fortschreitenden Vermehrung des Flüssigkeitsübertrittes und gleichzeitig zwangsläufig fortschreitenden Verminderung der Flüssigkeitsresorption, d. h. automatisch, ohne irgendwelche dritte Sondereinflüsse von außen. Dieses zum akuten Exophthalmus führende Kreislaufverhalten steht weitgehend in Parallele zum akuten Glaukomanfall, bei welchem auch ein geringfügiger Anlaß die auslösende Ursache für eine akut einsetzende und dann zwangsläufig bis zum Hochdruck fortschreitende Selbsttamponade des uvealen Kreislaufs sein kann.

Es besteht auch Berechtigung, beim malignen Exophthalmus von einem subakuten oder akuten Orbitalglaukom zu sprechen. Die ihrem Wesen nach gleichartigen beiden Kreislaufstörungsprozesse, sowohl der im Bulbus als auch der in der Orbita, haben ihre Spezifität durch die für den Kreislauf maßgeblichen physikalischen Verhältnisse innerhalb eines begrenzten Druckraumes, in welchem ein Lymphgefäßsystem nicht zur Ausbildung gelangen konnte.

Während beim benignen, chronisch-progressiven Exophthalmus, besonders im ausgereiften Stadium, eine Tendenz zur Abnahme des intraocularen Druckes feststellbar ist, dem ein entsprechendes Druckniveau innerhalb der Orbitalvenen zugeordnet ist, kommt es beim malignen, akuten, infolge des zwangsläufig anwachsenden Orbitalödems gewaltsamen Exophthalmus zu einem Druckanstieg in Orbita und Bulbus. Dieser setzt zur Hauptsache die äußeren geraden Augenmuskeln unter entsprechend erhöhte Zugspannung, die eine entsprechende lokale Verstärkung der allgemeinen lokalen Kreislaufalteration gerade in diesen Muskeln zur Folge hat, wodurch die nicht selten mächtige ödematöse Volumenszunahme und Muskeldekomposition besonders der Recti verständlich wird, während die Obliqui viel weniger oder kaum davon betroffen sind.

Um im akuten Stadium die bekannten deletären Folgen für das Sehorgan abzuwenden, können nur solche Maßnahmen erfolgreich sein, die auf möglichst schnellem Wege den Kreislauf soweit entlasten, daß, genau wie beim akuten Glaukomanfall, die Resorption wieder in genügendem Umfange möglich ist. Bekanntlich wird dies erreicht durch eine „Trepanation der Orbita" in genügender Ausdehnung (Operation nach Naffziger). Theoretisch ist es auch denkbar, daß, in Analogie zu entsprechenden neueren Glaukomoperationen, eine Herabsetzung des lokalen arteriellen Blutdruckes (etwa eine länger dauernde, aber dann wieder zu lösende Teildrosselung beider Carotiden auf chirurgischem Wege) zu einer Kompensierung des Kreislaufs durch Wiederherstellung der Resorption bei Minderung der Flüssigkeitsproduktion (fortschreitende Enttamponade) führen kann.

Man ist vielfach geneigt, für den malignen, akut und dramatisch verlaufenden Exophthalmus eine andere Genese anzunehmen als für den chronischen Exophthalmus mit seinem stetigen, ruhigen Verlauf und stützt sich dabei im wesentlichen auf 2 Gruppen von Beobachtungen, und zwar auf die klinischen Erfahrungen, daß ein solcher Exophthalmus gerade bei den abortiven Fällen, der „forme fruste", bei welcher zur Zeit der Untersuchung (also nach Ausbruch des Exophthalmus) einzelne basedowspezifische Kardinalsymptome ganz fehlen können, mehr oder weniger plötzlich mit bedrohlicher Vehemenz auftritt oder gar im Anschluß an eine Schilddrüsenexstirpation zur Entwicklung gelangt, ohne daß bis dahin überhaupt orbitale Basedowsymptome klinisch aufgefallen waren. Die andere Gruppe betrifft die Ergebnisse von Tierexperimenten, die zur Klärung der Ätiologie angestellt worden sind.

Man geht heute vielfach so weit, daß man ursächlich für jede Exophthalmusform beim Basedow das thyreotrope Hormon aus der Hypophyse bzw. das Hypophysen-Zwischenhirnsystem verantwortlich macht, während die allgemeinen Basedowsymptome von der Thyroxinwirkung in Abhängigkeit gedacht werden, wobei sich Hypophyse und Schilddrüse weitgehend in ihrer Funktion beeinflussen (Smelser 1946, 1947, Brown M. Dobyns 1950, Juan T. Fischer 1949, Velhagen 1948, Ch. Brunton 1949, Stephen de Grosz 1950, J. Lederer 1949, Lucien Brull 1950, R. L. Pfeiffer 1950, H. Sautter 1950 u. a.). J. Lederer versucht zu begründen, daß beim Basedow der Exophthalmus vom thyreotropen Hormon, die Lidsymptome (das Dalrymplesche, v. Graefesche und Giffordsche Zeichen) vom Schilddrüsenhormon erzeugt würden.

Prüft man bei den überaus vielgestaltigen Krankheitsbildern und -verläufen Art und Menge der ausgeschiedenen Hormone, so werden, im Hinblick auf die bekannte gegenseitige Beeinflussung der Drüsen mit innerer Sekretion, auch die mannigfachsten Ergebnisse zu erwarten sein,

die wiederum Schwankungen aufweisen werden, wenn man zu verschiedenen Zeiten prüft, wodurch auch wohl sich widersprechende Ergebnisse bei einzelnen Autoren erklärbar sind. Aber keine dieser zahlreichen Arbeiten bringt eine plausible Analyse von überhaupt möglichen Zusammenhängen zwischen der Wirkung der verschiedenen Hormone und dem Geschehen in der Orbita, das zum Exophthalmus und den Lidsymptomen führt.

G. K. Smelser (1947) vermutet, daß bei seinen Tierexperimenten das zum Exophthalmus führende retrobulbäre Ödem zustande komme durch eine capillarpermeabilitätssteigernde Wirkung des täglich injizierten, thyreotropen Hormons. Da die Abfluß- und Resorptionsbedingungen infolge Fehlens von Lymphgefäßen in der Orbita sehr schlecht seien, müsse das Ödem auch einen größeren Umfang annehmen. Smelser weist aber auch auf einen anderen für die Exophthalmusentstehung sehr bedeutungsvollen Punkt hin: Da in jedem Ödem die Zirkulationsbedingungen verschlechtert seien, bedeute das in der Orbita für die sehr sauerstoffempfindlichen Augenmuskeln eine verminderte Sauerstoffzufuhr. Die dadurch resultierende Muskelschwäche würde sekundär zu einer Zunahme des Exophthalmus führen. Damit nähert sich Smelser den in dieser Abhandlung begründeten Anschauungen über den Mechanismus bei der Genese des Basedowexophthalmus, soweit es die Bedeutung des Ödems betrifft.

Es erhebt sich allerdings die Frage, ob das Orbitalödem, das bei jungen Meerschweinchen nach mehrfacher Injektion relativ großer Mengen von Hypophysenextrakten sehr schnell auftritt, überhaupt etwas mit dem Ödem der Orbitalgewebe bei unseren endokrinen Krankheitsbildern zu tun hat. Man muß vielmehr daran denken, daß es sich bei den Meerschweinchenversuchen um eine allgemeine Intoxikation, um eine allgemeine unspezifische Capillargiftwirkung mit Erhöhung der Permeabilität durch die artfremden E-Substanzen handelt, die in allen Körpergeweben den normalen Flüssigkeitswechsel stört, in der Augenhöhle aber in jedem Falle verstärkt als Ödem in Erscheinung treten und infolge der sekundären Muskelrelaxion zum Exophthalmus führen muß. Die Untersuchungsergebnisse Smelsers selbst machen eine solche unspezifische Allgemeinwirkung in hohem Maße wahrscheinlich. Er stellt nämlich fest, daß bei thyreoidektomierten Meerschweinchen nach täglicher Injektion von Hypophysenextrakt das besonders untersuchte Fettgewebe verschiedener Körperregionen verschieden stark mit der Entwicklung eines Ödems zu reagieren pflegt. (Smelser und V. Pzanics 1947, 1949). Er stellt ferner fest, daß bei der ödematösen Anschwellung von Orbitalfett und Augenmuskeln die Ödemflüssigkeit reichlich Eiweiß enthält. Bei den kleinen Tieren lassen sich aber leicht durch die verschiedensten Gifte ähnliche Zustände erzeugen, und auch

die intravenösen Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung, Neutralsalzlösungen und Aqua destillata führen, wenn sie in gefäßwandschädigender Dosis gegeben werden, auf dem gleichen Wege zum Exophthalmus.

W. M. Jefferies (1949) arbeitete mit 200—300 g schweren Meerschweinchen, denen ohne Schilddrüsenentfernung oder 12 Tage nach der Schilddrüsenentfernung Extrakte einer Mischung von Schweine- und Schafshypophysen über 3 Tage täglich in solchen Mengen injiziert wurden, daß bei den verschiedenen Versuchen 3, 10 oder bis 50 Junkmann-Schoeller-Einheiten thyreotropen Hormons zur Wirkung kamen. Nach 3 Tagen wurden die Tiere getötet. Ein Unterschied zwischen den Tieren mit und ohne Schilddrüse wurde weder hinsichtlich des Exophthalmus noch hinsichtlich der Fettablagerung in der Leber festgestellt. Wurden die Hypophysenextrakte vor ihrer Verwendung mit einer verdünnten Lugolschen Lösung bei p_H 4,2 jodiert, so gingen etwa 95% der thyreotropen Wirksamkeit verloren; es bestand aber trotzdem die exophthalmische und fettmobilisierende Wirkung der Extrakte weiter. Jefferies selbst glaubt auf Grund seiner Versuchsergebnisse, daß der thyreotrope Faktor für die Entstehung des experimentellen Exophthalmus keine entscheidende, sondern höchstens eine unterstützende Rolle spiele und daß der eigentliche Faktor noch festzustellen bleibe.

Ganz abgesehen davon, daß wir, im Gegensatz zum kranken Menschen mit seiner langen, konstitutionell-komplexen Vorgeschichte, mit den schwersten morphologischen Abweichungen von den normalen Drüsenstrukturen und von den normalen Sekretionsverhältnissen, im Tierexperiment das normale Hormon im normal konstituierten Tier zur Anwendung bringen, sind die Ergebnisse dieser Tierexperimente kaum geeignet, die heute von so vielen Autoren übernommene Annahme, daß das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens auf noch unbekanntem Wege den Basedowexophthalmus, die Schilddrüse dagegen die übrigen Basedowsymptome erzeuge, zu begründen. Diese schematische Auffassung hat auch dazu verleitet, dann von einem Exophthalmus ohne Basedow zu sprechen, wenn zur Zeit der Untersuchungen oder auch während langer Beobachtungszeit einzelne nichtorbitale Hauptsymptome nur geringfügig oder gar nicht ausgeprägt waren, sei es, daß die Struma nur geringfügig war oder der Grundumsatz keine Erhöhung erkennen ließ. Handelt es sich um den chronisch-progressiven oder um den akuten Exophthalmus ohne Schilddrüsenoperation oder erst im Anschluß an eine solche Operation mit ihrer individuell verschieden starken stress-Wirkung und postoperativen venösen Strömungsbehinderungen im Halsgebiet (Verband, Lagerung des Patienten), in jedem Falle ist der spezifische, zum Exophthalmus

führende Mechanismus in der Orbita der gleiche, und die hierfür notwendige Wirkungskette wird nicht unmittelbar durch ein Hormon in der Orbita selbst ausgelöst, sondern entsteht sekundär durch Änderung der physikalischen Bedingungen für den orbitalen Blutkreislauf von außen (s. oben).

Muskelfunktionsstörungen beim Basedowexophthalmus.

Die nicht seltenen Funktionsstörungen der äußeren Augenmuskeln beim Basedow kommen in der Regel nur dann zur Beobachtung, wenn auch ein Exophthalmus mit Lidsymptomen ausgeprägt ist. Gelegentlich soll auch eine Parese des einen oder anderen Muskels einer sich dann anschließenden exophthalmischen Bewegung voraneilen können. Da jeder Basedowexophthalmus, gleichgültig welcher Verlaufsform, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Muskelfunktionsstörung infolge des primären Ödems mit sekundärer Desorganisation der Gewebselemente und Dekomposition der Muskelsubstanz zur Voraussetzung hat, liegt die Annahme am nächsten, daß die zur Beobachtung gelangenden Paresen in der überwiegenden Mehrzahl peripherisch bedingt sind und im Zusammenhang mit den gleichen orbitalen Kreislaufstörungen entstehen, die auch zum Exophthalmus mit den Lidsymptomen führen. Das schließt aber nicht aus, daß auch einmal Ausfallserscheinungen im Bereiche der äußeren Augenmuskeln auftreten können, die nach ihren besonderen Merkmalen als wahrscheinlich zentral bedingt angesehen werden müssen, zumal wir bei dem dann gleichzeitig auch schweren Verlauf der Krankheit mit schwereren Intoxikationsreaktionen des ZNS rechnen können. Bei den letzteren Fällen handelt es sich vornehmlich um atypische Blicklähmungen nach oben. Es ist sehr wohl möglich, daß die atypischen Merkmale (unvollständige, nicht ganz symmetrische Paresen, Verhältnisse wie beim Parkinsonismus oder bei Myasthenie, Unterschiede im Grade der Paresen zwischen rechts und links mit höhendistanten Doppelbildern usw.) durch gleichzeitig peripherische und zentrale Bedingtheit zustande kommen. Doch hierüber sind die Akten noch keineswegs geschlossen.

Unlängst hat P. A. Jaensch (1949) 9 Fälle von Bewegungsstörungen beim Basedowexophthalmus mit Lidsymptomen beschrieben. Seine aufschlußreichen Analysen lassen erkennen, wie kompliziert, wechselnd und prozeßartig fortschreitend die Motilitätsstörungen sein können (s. auch bei ihm die wichtigsten Literaturangaben). Bei seinen ersten 5 Kranken handelte es sich um wohlcharakterisierte Paresen oder Paralysen eines oder mehrerer Muskeln an einem oder beiden Augen und Jaensch sagt dazu, daß die Annahme, daß sie Folge orbitaler Prozesse oder anatomischer Veränderungen der Muskeln selbst seien, weder bewiesen noch widerlegt werden könne. Bei den weiteren Fällen 6—9

handelt es sich um „ein Gemisch zwischen Lähmung einzelner Augenmuskeln, echten Blicklähmungen und extrapyramidalen Bewegungsstörungen". Jaensch betont, daß die von ihm beobachteten Blicklähmungen nicht mit muskulären Veränderungen erklärt werden können, denn diese würden zum Ausfall für alle Bewegungsarten führen; während z. B. bei seinen Fällen mit Blicklähmung nach oben die Hebung der Bulbi beim Lidschluß, also reflektorisch als Bellsches Phänomen, noch möglich war, waren die Willkür-, Kommando-, Späh- und Führungsbewegungen in der Bewegungsrichtung nach oben unterschiedlich stark geschädigt. Die Läsion ist zwischen den Roten Kernen, der hinteren Commissur und den Kernen im zentralen Grau anzunehmen. Das Zusammentreffen von Blicklähmung nach oben mit Ausfall eines oder beider geraden Heber mit gleichzeitigem Auftreten von höhendistanten Doppelbildern mache es wahrscheinlich, daß die Schädigung der supranuclearen Bahnen auf die Kerngebiete übergreift und eine Anzahl Ganglienzellen funktionsunfähig macht.

Gegen die Annahme einer zentralen Verursachung der oft sehr komplizierten Bewegungsstörungsbildern beim Basedowerophthalmus und ihrer dann folgerichtigen Ausdeutung durch Jaensch u. a. läßt sich unter Hinweis auf die in dieser Abhandlung des näheren analysierten orbitalen Kreislaufstörungsprozesse, die zu Muskelfunktionsstörungen und zum Exophthalmus führen, heute kein sicherer Gegenbeweis erbringen. Die einheitliche Genese sowohl für den Exophthalmus, die Lidsymptome, als auch für die Bewegungsstörungen wäre die befriedigendere. Und nach den Ergebnissen dieser Abhandlung wäre bei späteren Untersuchungen der sehr komplizierten Augenbewegungsstörungen beim Basedow, die bisher leider nur selten so instruktiv und gründlich analysiert wurden wie bei Jaensch, auch die Möglichkeit einer ausschließlich peripherischen Entstehung in Betracht zu ziehen, und zwar im unmittelbaren Zusammenhang mit den Muskelfunktionsstörungen und histologischen Veränderungen der Muskelgewebe, die erst zum Exophthalmus führen. Folgende Überlegungen erscheinen dabei nämlich recht bemerkenswert: 1. Es werden bei den Paresen nur die Muskeln befallen, die an der Genese des Exophthalmus beteiligt sind; so gut wie nie ist es der Levator palpebrae und der Orbicularis. 2. Von den äußeren Augenmuskeln sind die geraden Muskeln in der Regel stärker und häufiger befallen als die schrägen, weil diese beim Exophthalmusvorgang erhöhten Zugspannungen ausgesetzt sind und in ihnen daher die basedowspezifische Muskelkreislaufstörung stärker ausgeprägt sein muß. 3. Von den geraden Augenmuskeln sind am häufigsten und bei komplexen Störungen am frühesten die geraden Heber vielleicht deshalb befallen, weil nur diese außer einer zu erleidenden passiven Zugbeanspruchung zusätzlich und gleichzeitig über viele Nachtstunden in aktiver Dauerbeanspruchung stehen (Bellsches Phänomen). Diese Sum-

mierung von passiver und aktiver Zugbeanspruchung trifft für die schrägen Heber, die ebenfalls am Bellschen Phänomen beteiligt sind, aber nicht zu. 4. Auf diese Weise wäre nicht nur die Bevorzugung der geraden Heber als solche erklärlich, sondern es resultiert hieraus auch die Möglichkeit einer Symmetrie oder annähernden Symmetrie der Muskelfunktionsstörung zwischen rechts und links bis zur Aufhebung sämtlicher Bewegungsqualitäten. Bei einer manifesten Bewegungsstörung, die als atypische Blicklähmung mit oder ohne höhendistante Doppelbilder nach oben in Erscheinung tritt, liegen die Verhältnisse noch komplizierter, und man könnte daran denken, daß es bei dem nicht zentral dirigierten, sondern peripherisch bedingten annähernd symmetrischen Bewegungsausfall nach oben einen Bereich quantitativer Funktionsstörung gibt, in dem eine Willkür- und Führungsbewegung nach oben nicht mehr oder kaum noch anspricht, eine annähernd symmetrische und vielleicht auch annähernd normale Aufwärtsbewegung aber unter den impulsstärkeren Bedingungen des Reflexes bei manueller Behinderung eines stark intendierten Lidschlusses noch möglich ist. Außerdem spricht der prozeßartige Charakter bei den Muskelerkrankungen, die nicht selten passageren Paresen, das häufige Nacheinander von Paresen verschiedener Muskeln an dem einen oder anderen Auge mit Rückbildung der Störung in vorher erkrankt gewesenen Muskeln, wobei gelegentlich auch einmal annähernd symmetrische Bewegungsdefekte auf beiden Seiten resultieren können, eher für einen peripherischen Entstehungsprozeß und gegen zentral bedingte, neurologische Ausfallserscheinungen.

Bei einer solchen Auffassung würden die Muskelparesen beim Basedowexophthalmus genetisch auf dieselben orbitalen Kreislaufstörungsfaktoren zurückzuführen sein, die auch zur Entstehung des Exophthalmus selbst und damit auch zur Entstehung der Lidsymptome führen. Aber erst die weitere Erforschung der orbitalen Krankheitsmanifestationen beim Basedow wird zeigen, ob die Annahme einer solchen einheitlichen Genese berechtigt ist.

Zusammenfassung.

Während bisher für die verschiedenen orbitalen Krankheitsmanifestationen beim Basedow jeweils verschiedene und zumeist zentrale Verursachungen angenommen wurden, wird in der vorliegenden Abhandlung der Versuch unternommen, alle typischen orbitalen Basedowsymptome (Exophthalmus, Lidsymptome und Bewegungsstörungen der Bulbi) auf eine gemeinsame Ursache zurückzuführen. Diese gemeinsame Ursache ist die basedowspezifische, orbitale Kreislaufstörung, die durch die venöse Abflußbehinderung aus der Orbita infolge der Schwellungskrisen der Schilddrüse im Verein mit der hohen tachykardischen Pulswelle während der Krisen zustande kommt und aus hämodynamischen Gründen am frühesten und am stärksten in den geraden äußeren

Augenmuskeln zum abnormen Flüssigkeitsübertritt ins Gewebe führt. Der Grundvorgang der exophthalmischen Bewegung wird eingeleitet durch die konsekutive Muskelrelaxion infolge Erschwerung des Übertritts von Sauerstoff und Nährsubstanzen durch den Flüssigkeitsfilm an die contractile Substanz. Gleichzeitig gestattet die Muskelrelaxion eine Wiederkompensierung des Kreislaufs bis zu den nächsten Schüben. Wenn aus besonderen Gründen diese reaktive Muskelerschlaffung zu keinem genügenden, den Flüssigkeitswechsel wieder kompensierenden Kreislaufeffekt führt, muß bei dem Fehlen von Lymphgefäßen in der Augenhöhle eine fortschreitende Zunahme des orbitalen Ödems mit zwangsläufig fortschreitender Selbsttamponade der Gefäße im Druckraum Orbita und damit als Folge dieses „orbitalen Glaukoms" der mehr oder weniger akute maligne Exophthalmus, nicht selten aus geringfügiger, diesen Circulus vitiosus nur auslösender Ursache, resultieren. Infolge fortschreitender Elongation der geraden Augenmuskeln durch Dehnung und Längenwachstum bleiben während der progressiven Phase des chronischen Exophthalmus die Lidheber relativ zu kurz, was bis zum späteren Wachstumsausgleich (Rückgang der Lidsymptome beim stationären, „ausgereiften" Exophthalmus) die Senkungsinsuffizienz bedingt. Gleichzeitig entstehen bei den notwendig verstärkten Innervationsimpulsen der exophthalmisch-myasthenischen Augenmuskeln durch Mitinnervation zwangsläufig verstärkte Lidretraktionsimpulse bei Betätigung der Augapfelheber, sei es für die Aufrechterhaltung der horizontalen Blicklinie oder besonders bei der Blickhebung über die Horizontale. — In derselben Entwicklungslinie der lokal kreislaufbedingten pathologischen Wirkungskette, bei welcher infolge vermehrten Flüssigkeitsübertritts und mangelhafter Sauerstoff- und Nährstoffübertragung an die Muskelsubstanz zunächst eine exophthalmisch wirksame Insuffizienz der äußeren Augenmuskeln eintritt, liegen, mit überwiegender Wahrscheinlichkeit, peripherisch auch die Bedingungen für das Auftreten von Paresen einzelner Augenmuskeln, Muskelgruppen, bis zum Auftreten von annähernd symmetrischen Paresen an beiden Augen mit ihren atypischen Verhaltungsweisen. — Sämtliche basedowtypischen orbitalen Krankheitssymptome sind nicht bedingt durch eine unmittelbare endokrine Wirkung an den Erfolgsorganen in der Augenhöhle selbst, sondern sie entstehen erst sekundär durch extraorbital aufkommende Änderung der physikalischen Bedingungen für den orbitalen Blutkreislauf. — Auch der Basedow ist ein bedeutendes Beispiel dafür, daß, wie so häufig bei den Konstitutions- und Systemerkrankungen, die Vielgestaltigkeit der Erscheinungsformen und ihr Wechsel zu verschiedenen Zeiten sich nur bei Vergegenwärtigung des ganzen historischen Ablaufes auf ihre gültige Grundformel zurückführen läßt.

Literatur.

Brull, L.: Rev. méd. Liége **5**, 1, 81 (1950). — Brunton, Ch.: Physiologic. Rev. **29**, 260 (1949). — Büchner, F.: Die Coronarinsuffizienz. Dresden u. Leipzig 1939. — Buschan, G.: Die Basedowsche Krankheit. Leipzig u. Wien: Franz Deutike 1894. — Dobyns, Br.: J. Clin. Endocrin. 10, 1202 (1950). — Eppinger, H.: Die seröse Entzündung. Wien 1935. — Fischer, J. T.: Rev. otol. etc. y Circ. neur. **23**, 10, 29 (1949). — Gifford, H.: Ophthalmic Rec. **15**, No 6, 249 u. No 10, 492 (1906). — Gowers: Handbuch der Nervenkrankheiten, Bd. 3, S. 255. 1892. — Graefe, A. v.: Klin. Mbl. Augenheilk. **1864**, 183; **5**, 272 (1867). — Dtsch. Klin. **16** (1864). — Grosz, St. de: Acta ophthalm. (Køben h.) **28**, 1 (1950). — Hingston-Fox: Brit. Med. J. **1890**, 1184. — Jaensch, P. A.: Z. inn. Med. **4**, 269 (1949). — Jefferies, W. M.: J. Clin. Endocrin. **9**, 913, 927 (1949). — Kocher, A.: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **9**, 1 (1902). Krogh, H.: Anatomie und Physiologie der Capillaren, 3. Aufl. Berlin 1929. — Lederer, J.: Ann. d'Endocrin. **10**, 166 (1949). Müller, Fr.: 23. Kongr. für inn. Med. 1906, S. 100. — Murray, G. R.: Brit. Med. J. **1905**, 1245. — Pfeiffer, R. L.: Bull. New York Acad. Med., II. Ser. **26**, 592 (1950). — Poos, Fr.: Z. exper. Med. **54**, 709 (1927). — Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 242 (1929). — Graefes Arch. **152**, 300 (1951). — Z. menschl. Vererbgs.- u. Konstit.lehre **30**, 444 (1951). — Graefes Arch. **152**, 609 (1952). — attler, H.: Basedowsche Krankheit. In Graefe-Saemischs Handbuch, Bd. IX, 2. Abt. 1909. — Sautter, H.: Dtsch. med. Wschr. **1950**, 1611. — Smelser, G. K.: New England Ophthalm. Soc. **16**, IV (1946). — Amer. J. Ophthalm. **30**, 917 (1947). — Smelser, G. K. and V. Ozanics: Amer. J. Ophthalm. **32**, 1557 (1949). — Velhagen: Rev. otol etc. y Cir. neur. **28**, 51 (1948). — Wecker, de: Traité complet d'Ophtalm. **4**, 917 (1889).

Prof. Dr. Fr. Poos, Düsseldorf, Freiligrathstr. 15.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 42—49 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Köln (Direktor: Prof. Dr. K. vom Hofe) und dem Max Planck-Institut für Hirnforschung, Abteilung Tumorforschung und experimentelle Pathologie (Direktor: Prof. Dr. W. Tönnis).

Die Tränendrüse des Menschen und das lymphoglanduläre Funktionssystem.

Von

A. Nover und W. Müller.

Mit 5 Textabbildungen.

Das besondere topographische Verteilungsmuster des lymphatischen Gewebes um die Drüsenausführungsgänge führte Bautzmann auf Grund vergleichender Untersuchungen zur Begriffsbildung eines „lymphoglandulären Funktionssystems". Bautzmann erläuterte diesen Begriff wie folgt: „An praktisch allen exokrinen Drüsen, die in den Verdauungs-, Atmungs- und Urogenitaltrakt einmünden, finden sich ausgesprochen um das Ausführungsgangsystem angeordnet mehr oder weniger stark imponierende lymphoreticuläre Einlagerungen (= „Mandeln", z. B. Waldeyer-Ring). Als Schutz- und Abwehrapparat gegen bakterielle und toxische Infektionsreize der ortsständigen Drüsen bilden sie mit ihnen eine funktionelle „lymphoglanduläre Systemeinheit".

Das Vorkommen von lymphadenoidem Gewebe in der Tränendrüse des Menschen läßt es angebracht erscheinen, diese morphologische Tatsache hier in der gleichen Sicht zu betrachten. Vorher soll jedoch noch auf einige morphologische Gegebenheiten innerhalb der Drüse selbst hingewiesen werden.

Unsere Befunde stützen sich auf ein Material von mehr als 100 durchgemusterten menschlichen Tränendrüsen aus verschiedenen Altersklassen.

Schaffer zählt die Tränendrüse auf Grund fixations- und färbungshistologischer Ergebnisse zu den Eiweiß- oder Albumindrüsen. Zahlreiche andere Autoren rechnen sie aber auf Grund vergleichender Untersuchungen zu den Schleim- oder mukösen Drüsen. So ist z. B. nach Hornickel die Tränendrüse des Schweines eine Schleimdrüse. Als gemischte Drüsen werden die Tränendrüsen von Hund, Schaf und Ziege bezeichnet (Fleischer, Hornickel).

Diese nicht einheitlichen Angaben veranlaßten uns, mit einer histochemischen Methode den Charakter des Sekretes nachzuprüfen. Wir führten deshalb sowohl an der Tränendrüse des Erwachsenen wie auch der des Säuglings die Hotchkiss-McManussche Reaktion zum *Nachweis von Kohlenhydraten* aus. Das Wesen der Reaktion besteht in der

Oxydation benachbarter Glykolgruppen, wodurch Aldehyde entstehen, die mit Schiffschem Reagens purpurfarbene Komplexe bilden. Die Spezifität der Methode ist unter anderem für den Nachweis schleimartiger Polysaccharide gesichert (Lillie, Clara).

Nach Anwendung dieser Reaktion zeigte es sich, daß die Drüsenendstücke der *Erwachsenentränendrüse* alle eine positive Reaktion ergaben. Allerdings ließen sich insofern Unterschiede feststellen, als die Intensität der Reaktion von Acinus zu Acinus und auch von Zelle zu Zelle wechselte. Manche Zellen erschienen lediglich diffus rot gefärbt, während andere nach dem Apex zu eine zunehmend dunklere Verfärbung erkennen ließen, die sich bis zur gehäuften Ansammlung purpurroter Granula steigerte. Verschiedentlich reichten diese „Trauben" Hotchkiss-positiver Granula bis in die Lumina der Acini hinein. Der unterschiedliche Ausfall der Reaktion an den Endstücken deutet auf die verschiedenen Funktionszustände derselben hin, wie sie auch unter anderem von Schirmer gefunden wurden. Die Drüsenausführungsgänge bzw. Schaltstücke und deren Inhalt erwiesen sich aber als Hotchkiss-negativ (Abb. 1).

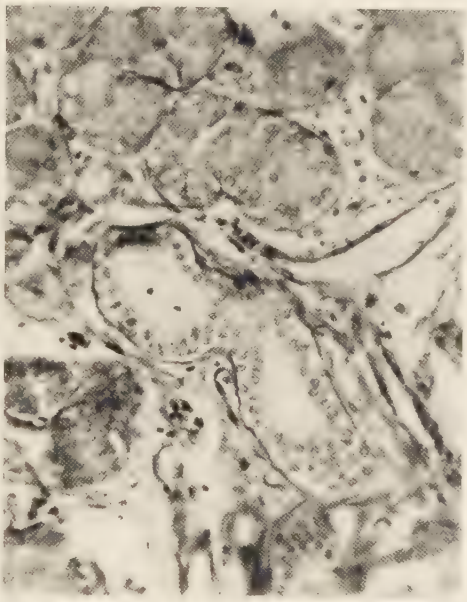


Abb. 1. Tränendrüse eines Erwachsenen. Hotchkiss-McManussche Reaktion, Kernfärbung Hämalaun, Grünfilter. Die hellen Acini oben sind fast alle negativ, die Endstücke unten sind durch den positiven Reaktionsausfall dunkler. Das Epithel des angeschnittenen Ausführungsgangs ist frei von Polysacchariden.

Die *Säuglingstränendrüse* verhielt sich im Bereich ihrer Endstücke so wie die des Erwachsenen (Abb. 2). Auffällig aber war hier der positive Ausfall in den Epithelzellen des Ausführungsgangsystems. Weiterhin fanden sich hier auch im Lumen dieser Gänge rotgefärbte Substanzen (Abb. 3). Selbstverständlich waren in jedem Falle die Anteile des Bindegewebes, also Basalmembranen und reticuläre Fasern, rot gefärbt, was aber für unsere Betrachtung ohne Bedeutung ist. Die Anwesenheit von Glykogen, das ebenfalls Hotchkiss-positiv ist, wurde sowohl durch die Speichelprobe wie durch Kontrollfärbung nach Best an entsprechend fixiertem Material ausgeschlossen. Es konnte übrigens auch von

Buchaly und Herken nie nachgewiesen werden. *Auf Grund dieser Untersuchungsergebnisse erscheint es uns daher richtiger, die Tränendrüse auch des Menschen als besonders modifizierte Schleimdrüse anzusprechen.* Leblond kommt übrigens bei Anwendung der Hotchkiss-Methode an der Tränendrüse der Ratte zum gleichen Ergebnis: „In the lacrymal gland the acini, which may be described as serous, displayed tiny purple granules closely packed at the cell apex; the basal portion of the cell did not react".

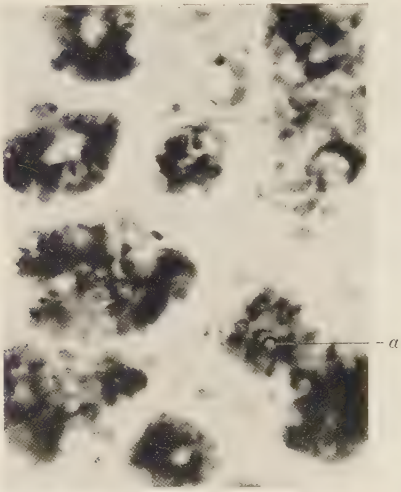


Abb. 2. Tränendrüse eines Säuglings, Technik wie bei Abb. 1. Positiver Reaktionsausfall im Bereich der Endstücke; s. besonders (*a*) im Lumen derselben.

Die Angaben von Axenfeld, Schirmer, Buchaly und Herken über das *Vorkommen von Fett* in den Tränendrüsenepithelien des Erwachsenen können wir vollauf bestätigen. Unser Fettnachweis stützt sich auf die Färbung mit Sudan-Schwarz, das sich gegenüber anderen Fettfarbstoffen wie etwa Nilblausulfat, Scharlachrot oder Sudan III durch seine größere Färbeintensität auch schon bei geringen Mengen von Fettsubstanzen auszeichnet. Es zeigte sich auch an unseren Befunden, daß das Fettvorkommen nicht nur, wie es von Stanculéanu und Théohari angegeben wurde, an degenerativ veränderten Zellen gebunden ist, sondern auch in normalen, sowohl ruhenden wie sezernierenden dargestellt werden kann (Abb. 4).

Mit der gleichen Methode läßt sich ebenfalls an der Tränendrüse des Säuglings Fett in den Epithelzellen nachweisen. Allerdings ist es hier nicht deutlich in mehr oder weniger großen Granula darzustellen, sondern es scheint mehr diffus in kleinste Partikelchen im Cytoplasma verteilt. Dieser Unterschied zwischen der Tränendrüse des Säuglings und Erwachsenen zeigt sich bei Betrachtung der Präparate mit schwächerer Vergrößerung ohne Gegenfärbung. Hier färbt sich nämlich beim Erwachsenen das Fett distinkt in einzelnen Tröpfchen innerhalb der Acini, während die des Säuglings diffus grau-schwarz erscheinen. Die Anwendung von Osmiumtetroxyd zur Fixierung der Tränendrüsenepithelien wird von verschiedenen Untersuchern (Langley, Krause) als sehr günstig angegeben (vgl. Zeiger). Diese Tatsache spricht für ein besonders hohes Vorkommen von Lipoidsubstanzen, die in mikroskopischer oder submikroskopischer Größenordnung an die Zellstrukturen dieser Epithelien gebunden sind.

Das von Berlin erstmals beschriebene *Vorkommen von lymphatischem Gewebe* in der Tränendrüse wurde von zahlreichen nachfolgenden Untersuchern bestätigt (Axenfeld, Mamoli, Buchaly, Herken, Radnót, Schmidt). Ihre Befunde stimmen auch insofern überein, als alle das Fehlen jeglichen lymphatischen Gewebes in den ersten 7 bis 8 Lebensmonaten feststellten und im Laufe des weiteren Lebens mehr oder weniger deutliche Schwankungen sowohl der Zahl und Stärke als auch der Lymphocytenanordnung fanden.

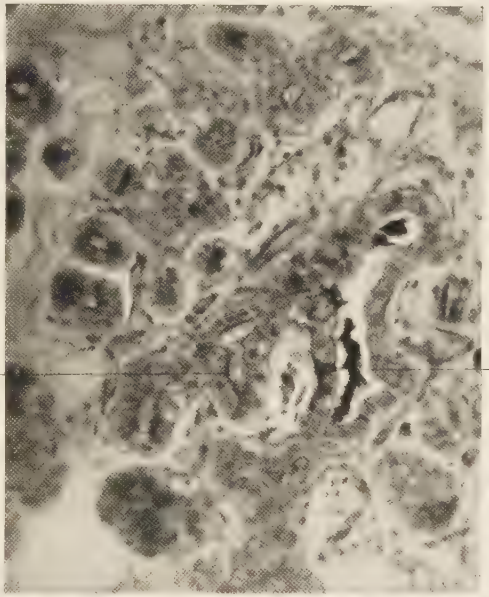


Abb. 3. Tränendrüse eines Säuglings. Technik wie bei Abb. 1. Deutlicher Reaktionsausfall im Ausführungsgangsystem (*a*) und Hotchkiss-positiver Zellsaum an den Gangepithelien (*b*).

Auch bei uns erwiesen sich die Tränendrüsen von Säuglingen frei von jeglichen Lymphocytenanhäufungen. Nach dem 1. Lebensjahr dagegen waren sie fast regelmäßig vorhanden. Auch wir beobachteten dabei starke individuelle Schwankungen, die nur zum Teil zur Entwicklung eigentlicher Haufen und Follikel geführt hatten (Abb. 5). Ähnlich Buchaly und Herken ließ sich weiterhin feststellen, daß in den mittleren Lebensaltern das Vorkommen von Lymphocyten am deutlichsten war und langdauernde, zur Kachexie führende Krankheiten ihre Zahl reduzieren. Die Anhäufung lymphocytärer Elemente kann, um mit Bautzmann zu reden, „mückenschwarmähnlich" sein oder sich bis zu „gewitterwolkenartiger Dichte" steigern.

Sie liegen vorwiegend um Ausführungsgänge, die hier meist zusammen mit den größeren Gefäßen verlaufen. Bei sorgfältiger Durchsicht der Präparate läßt sich aber leicht feststellen, daß es in erster Linie die Ausführungsgänge und nicht die Gefäße sind, an denen lymphocytäre Anschoppungen vorkommen. Manchmal reichen sie mehr diffus zwischen die Acini in das intralobuläre Bindegewebe hinein. Noch deutlicher tritt diese Lage bei der Anwendung des sog. „dicken Schnittes" hervor. Hierzu verwendeten wir teilweise 200—400 μ dicke Mikrotomschnitte oder noch dickere Freihandschnitte, die in der üblichen Weise

mit einem Kernfarbstoff tingiert und dann mit Wintergrünöl aufgehellt wurden.

Über die morphologischen Befunde hinaus bliebe hier jetzt noch die Frage nach der *funktionellen Bedeutung der Lymphocytenanhäufungen* zu diskutieren. Sowohl Mamoli wie Herken nehmen an, daß die topographische Verteilung von Lymph- und Drüsengewebe in der Tränendrüse auf die Bedeutung einer Schutzvorrichtung hinweise. In dieser Richtung interpretiert auch Radnót ihre Befunde. Allerdings hält sie die Ausbildung der örtlichen Lymphzellenanhäufungen mehr für den Ausdruck einer allgemeinen Immunkörperbildung. Nach Seidel kann es bei entzündlichen Bindehautprozessen als Fernwirkung zu einer erheblichen Vermehrung der genannten Zellelemente kommen.

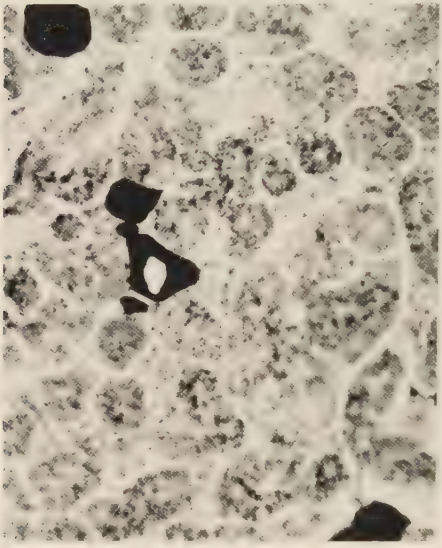


Abb. 4. Tränendrüse eines Erwachsenen. Fettfärbung mit Sudan-Schwarz, Kernechtrot, Grünfilter, schwache Vergrößerung. In den Endstücken zahlreiche Fetttröpfchen. Die großen schwarzen Bezirke sind interlobuläres Fett (Baufett).

Eine experimentelle Klärung zur Frage des Lymphocytenvorkommens wurde von Schmidt versucht. Seine Untersuchungen ergaben entgegen den klinischen Befunden Seidels, daß weder chemische noch bakterielle Reizung vom Bindehautsack her den Lymphocytengehalt der Tränendrüse vermehren. Er nimmt an, daß hier die Lymphocyten Teilerscheinungen eines sich auf den ganzen Organismus erstreckenden Systems sind.

Wie man sieht, decken sich diese Befunde mit denen, die Bautzmann vor allem am Digestionstrakt beschreibt, und die ihn zur Ableitung seiner Theorie von der funktionellen „lymphoglandulären Einheit“ führten. Jedoch geben die pathologisch-anatomischen und experimentellen Befunde keine hinreichende Erklärung für die Tatsache, daß die Tränendrüse des Säuglings so gut wie keine Anhäufungen von Lymphocyten zeigt, während sie beim Erwachsenen zum normalen Erscheinungsbilde gehören. Man wird eher zu einer Erklärung kommen, wenn man annimmt, daß mit dem Auftreten von lymphatischem Gewebe eine Art Symbiose eingegangen wird, die als Erfüllung einer „biologischen Regel“ (Bautzmann) gelten darf, und zum anderen, daß die Not-

wendigkeit dieser Symbiose mit dem Zustandswechsel des Sekretes zusammenhängt.

Betrachtet man die Tränendrüse mit ihren Zellindividuen nicht in der üblichen Weise als nur ein dreidimensionales Gebilde im Sinne einer statisch aufgefaßten Morphologie, sondern billigt dem Organ aus dem Blickwinkel einer dynamischen Gestaltlehre einen Lebenscyclus zu, so wird man als vierte Dimension den Zeitfaktor (Werden und Altern) beachten müssen. Es läßt sich dann aus dieser Sicht heraus eine Erfüllung jener „Regel" verstehen.

Unsere Befunde zeigen, daß die Tränendrüse des Säuglings in höherem Maße durch die Produktion schleimiger Stoffe auch innerhalb der Ausführungsgänge als muköse Drüse anzusprechen ist als die des Erwachsenen. Durch die Ausdifferenzierung zur Tränendrüse scheinen die Gangepithelien ihre Fähigkeit Schleim zu produzieren, zu verlieren.

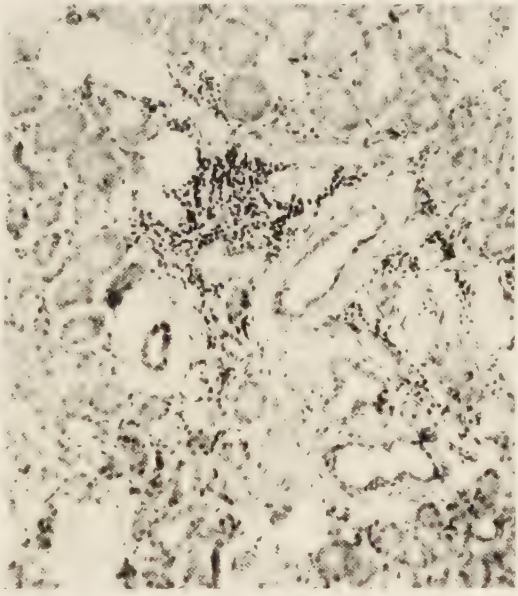


Abb. 5. Tränendrüse eines Erwachsenen. Hämalaun-Eosinfärbung, schwache Vergrößerung. Follikelartige Lymphocytenanhäufung an Ausführungsgängen.

Die Wandlung — die Morphallaxis — zur endgültigen Tränendrüse ist als Wechsel vom primitiven zum komplizierten Typ aufzufassen. Diese Entwicklung ist übrigens nach Bautzmann besonders deutlich an den Drüsen der Mundhöhle wahrzunehmen. Hier hängt deren Ausbildung mit dem Wechsel vom Wasser- zum Landleben zusammen und führt schließlich zur Entwicklung der großen Speicheldrüsen, wie sie etwa beim Menschen in ihrem komplizierten Aufbau und ihrer Verteilung vorhanden sind. Offensichtlich ist zur Verwertung trockener Nahrung, an welche die landlebenden Individuen gebunden sind, deren Einspeichelung notwendig, während die im Wasser lebenden Tiere ohne seröse Drüsen auskommen können. Parallel zu diesen Neuerwerbungen verläuft die Ausbildung des lymphoiden Gewebes an den Drüsen. So sieht Bautzmann in der Entwicklung des lymphoglandulären Verhältnisses eine einleuchtende,

kausal-funktionelle Tatsache im Gegensatz zur Vermutung einer kausal ungeklärten „Affinität".

Wir müssen daher für die Tränendrüse des Menschen annehmen, daß die Qualität des Drüsensekretes mit dem Fehlen bzw. Vorhandensein der lymphatischen Symbionten zusammenhängt.

In dieser Annahme wird man durch eine Mitteilung Hollwichs bestätigt, der bei einem bereits $1^1/_2$jährigen Mädchen mit fehlender Tränenabsonderung histologisch in der Tränendrüse keine Lymphocytenanhäufungen fand, sondern lediglich eine „hyalinartige Umwandlung des Sekretes in einigen Ausführungsgängen". Es muß dahingestellt bleiben, ob dem Sekret inhärente Stoffe eine Vernichtung von Bakterien bewirken oder der physikochemische Zustand für eine bakterielle Besiedelung ungünstig ist. Wie analytische Untersuchungen der Tränenflüssigkeit ergaben (Thompson und Gallardo, Regan) sind in ihr bactericide Stoffe vorhanden. Übrigens wird neuerdings den Mucopolysacchariden die Eigenschaft, eine Gewebsschranke gegen das Eindringen von Bakterien zu sein, zugesprochen (Brügel).

Wir möchten annehmen, daß die Ausdifferenzierung der Drüse und somit die bei der Funktion notwendige Verdünnung des Sekretes einen zusätzlichen Schutz erfordert. Darum betrachten auch wir die Lymphocyten der Tränendrüse im Sinne Bautzmanns als die Träger eines lokalen Drüsenschutzes.

Zusammenfassung.

Ausgehend von dem Begriff der lymphoglandulären Systemeinheit (Bautzmann) wird dieser auf die Tränendrüse des Menschen übertragen, wobei es jedoch offen bleibt, warum in der Tränendrüse des Säuglings Lymphocytenanhäufungen fehlen. Mit dem spezifischen Mucopolysaccharidnachweis nach Hotchkiss lassen sich in den Endstücken der Erwachsenentränendrüse intensiv granuläre Einlagerungen darstellen. Bei der Tränendrüse des Säuglings befinden sich außerdem noch in den Epithelzellen der Ausführungsgänge und in deren Lumina Hotchkiss-positive Substanzen. Es wird daher angenommen, daß das Fehlen von Lymphocyten in der Tränendrüse des Säuglings auf die Anwesenheit von Mucopolysacchariden zurückzuführen ist, deren bactericide Wirkung in neuerer Zeit nachgewiesen wurde. Somit übernehmen nach Ausdifferenzierung des Organs die Lymphocytenanhäufungen den lokalen Drüsenschutz.

Literatur.

Axenfeld, Th.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **27**, 29 (1898); **28**, 160 (1900). — Bautzmann, H.: Morph. Jb. **91**, 331 (1951). — Berlin, R.: Ber. dtsch. ophthalm. Ges. **16**, 2 (1878). — Brügel, H.: Dtsch. med. Wschr. **1952**, 1415. — Buchaly,

J. F.: Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 254 (1934). — Clara, M.: Z. Zellforsch. **37**, 389 (1952). — Fleischer, B.: Zit. bei Schaffer. — Herken, H.: Arch. Augenheilk. **101**, 570 (1938). — Hornickel, P.: Zit. bei Schaffer. — Hotchkiss, R. D.: Arch. of Biochem. **16**, 131 (1948). — Langley, J. N.: Zit. bei Schaffer. — Leblond, C. P.: Amer. J. Anat. **86**, 1 (1950). — Lillie, R. D.: Amer. Arch. Path. **54**, 220 (1952). — Mamoli, L.: Saggi Oftalm. **4**, 496 (1929). — McManus, J. F. A.: (a) Nature (Lond.) **158**, 202 (1946). — (b) Stain Technol. **23**, 99 (1948). — Radn t, M.: Die pathologische Histologie der Tränendrüse. Basel 1939. — Regan, E.: Amer. J. Ophthalm. **33**, 600 (1950). — Schaffer, J.: v. Möllendorffsches Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II, S. 149. Berlin 1927. — Schirmer, O.: Handbuch der gesamten Augenheilkunde von Graefe-Saemisch, 2. Aufl., Bd. I/2. 1931. — Schmidt, J.: Magy. orv. Arch. **41**, 240 (1940). Ref. Zbl. Ophthalm. **46**, 419 (1941). — Stankuléanu, G., u. A. Théohari: Zit. bei Herken, S. 62. — Thompson, R., and E. Gallardo: Amer. J. Ophthalm. **19**, 648 (1936). — Zeiger, K.: Z. Zellforsch. **34**, 230 (1949).

Dr. Nover, (22c) Köln-Lindenthal,
Josef-Stelzmann-Str. 9, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 50—57 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. W. Reichling).

Untersuchung der Kammerwasserproteine des Kaninchens mittels der Papierelektrophorese.

Von

William Münich.

Mit 2 Textabbildungen.

Die überragende Bedeutung der Eiweißkörper im funktionellen und strukturellen Geschehen des lebendigen Organismus hat die heutige, biologisch orientierte Medizin in steigendem Maße zur Anwendung neuer, physikochemischer Untersuchungsmethoden gezwungen.

Die Erforschung der Proteine und Proteide des Blutes wurde in weitem Umfange vorangetrieben. Während rein präparative Methoden vor allem den physiologischen Chemiker interessieren, sind in klinisch-chemischer Hinsicht die analytischen Methoden von hervorragender Bedeutung.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von Wessely[2, 4] hat der Eiweißgehalt des Kammerwassers unter verschiedenen Gesichtspunkten Anlaß zur Erforschung gegeben (Rados[3], Lebermann[5] u. a.[6–10]). Wessely[4] konnte die Anschauung von Rados, der das normale Kammerwasser von Mensch und Tier als völlig eiweißfrei bezeichnete, klar widerlegen. Er errechnete den Eiweißgehalt im Kammerwasser des normalen Kaninchenauges mit 0,02—0,04%, den des menschlichen Auges mit 0,01—0,015%. Er konnte nachweisen, daß beim Kaninchen der Eiweißgehalt des nach Punktion neu abgesonderten Kammerwassers keine starre, unveränderliche Größe darstellt, sondern von einer großen Anzahl von Faktoren abhängig ist. Durch Sympathicusfaradisation, subconjunctivale Adrenalininjektion, Carotisunterbindung ließen sich Veränderungen erzielen, die für die Frage des intraokularen Flüssigkeitswechsels von großer Bedeutung sind. Durch seine Untersuchungen über die Angewöhnungserscheinungen an medikamentöse Reizwirkungen konnte Wessely[22] zeigen, daß durch Miotica der Eiweißgehalt im Kaninchenkammerwasser vermehrt wird.

Die *Elektrophorese*, die durch die Untersuchungen von Tiselius[12] ihre heutige Form erhielt, hat als analytische Methode vielfache Anwendung gefunden. Sie wurde für die biologischen Wissenschaften deshalb von so großer Wichtigkeit, weil sie die quantitative Analyse von Mischungen natürlich vorkommender Kolloide, wie der Proteine, Polysaccharide und der Nucleinsäuren ermöglicht.

Die von Tiselius angegebene Apparatur beruht im Prinzip auf der bekannten Nernstschen U-Rohranordnung zur Bestimmung von Wanderungsgeschwindigkeiten im elektrischen Feld. Der Weg, den eine Proteinkomponente je Zeiteinheit zurücklegt, ist bei gegebenem p_H der Lösung, Temperatur und Salzkonzentration vom Spannungsgefälle abhängig. Zufolge ihrer verschiedenen Ladungen wandern die einzelnen Fraktionen des Plasmaproteins verschieden rasch. Tiselius konnte deshalb das Serumglobulin in 3 Unterfraktionen aufteilen, die er mit α-, β-, γ-Globulin bezeichnete. Die Proteinfraktion mit der größten Ladung, das Albumin, wanderte am schnellsten, die Fraktion mit der geringsten Ladung, das γ-Globulin, am langsamsten.

Soll eine Eiweiß enthaltende Lösung elektrophoretisch untersucht werden, so bilden sich im U-Rohr, an den Grenzflächen von Proteinsol und Puffer, Eiweißstufen. Nach Anlegen einer Gleichstromspannung wandert die Proteinstufe langsam anodisch und trennt sich infolge der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeit der einzelnen Proteinfraktionen in ebensoviele Unterstufen auf. Um diese optisch darzustellen, wird unter anderem die Schlierenmethode nach Toeppler[1] angewendet, die es gestattet, die Ablenkung eines Lichtstrahlbüschels zu messen, nachdem es die Grenzfläche der echt gelösten Pufferlösung und der kolloidgelösten Proteinpufferlösung durchsetzt hat. Man erhält auf diese Weise charakteristische Diagramme, die gewöhnlich aus einer hohen Albumin- und mehreren weniger hohen Globulinzacken bestehen.

Die aufschlußreichen Ergebnisse, die für Diagnostik und Therapie auf intern-medizinischem und chirurgischem Gebiete zu grundlegenden, allgemein gültigen biologischen Einsichten geführt haben, ließen eine Anwendung für ophthalmologische Probleme zu. So untersuchten Viollier, Labhart und Süllmann[18] mit der *Tiselius*-Apparatur die löslichen Proteine von Rinderlinsen und Rinderglaskörper, sowie Sallmann und Moore[19] die Proteine des konzentrierten Kammerwassers von Kaninchen, Rindern und Pferden.

Wenn die Methode trotzdem in der ophthalmologischen Forschung bis heute keine weitere Verbreitung findet, so liegt dies wohl daran, daß mit Hilfe der *Tiselius*-Apparatur am Auge ausgeführte Untersuchungen nur schwer den physiologischen Gegebenheiten gerecht werden. Je nach Ausführung der Elektrophoresezelle benötigt man 10—12 cm^3, bei Verwendung von Halbmikrozellen etwa 2 cm^3 Proteinlösung. Eine kontinuierliche Beobachtung physiopathologischer Vorgänge ist somit schwer möglich. Diese Bemerkung gilt insbesondere auch für die Untersuchung des Kammerwassers.

Als nun Haugaard und Kroner[20] sowie Fischer und Wieland[21] Aminosäuren in einem mit Pufferlösung getränkten Filtrierpapierstreifen unter Stromwirkung wandern ließen, taten sie damit den ersten

Schritt zu einer neuen Technik der Elektrophorese, nämlich der *Papierelektrophorese*. Durrum[23] hat dieses Verfahren auf Proteine ausgedehnt. Es zeigte sich, daß die Serumproteine in alkalischer Pufferlösung, dank ihrer verschieden starken negativen Ladung, auch im Papier verschieden rasch wandern und nach geeigneten Zeiten eine ähnliche Auftrennung erkennen lassen, wie sie in der *Tiselius*-Elektrophorese erzielt wird. Der Nachteil gegenüber der letztgenannten Methode besteht darin, daß infolge der Überlagerung elektroosmotischer Effekte die Messung der absoluten Beweglichkeiten der Proteinfraktionen nicht sicher möglich ist und außerdem das Fibrinogen infolge seiner großen Affinität zur Cellulosefaser nicht bestimmt werden kann. Von Vorteil sind dagegen 1. die minimale benötigte Proteinmenge von 0,4—1 mg, 2. die fehlende Ausdeutung pufferbedingter Extragradienten, die bei der *Tiselius*-Elektrophorese durch die unterschiedliche Puffersalzkonzentration zwischen der zu untersuchenden Lösung und der reinen Pufferlösung entstehen, 3. die starke Verminderung anderer, bei der optisch registrierenden Elektrophorese möglichen Fehlerquellen. So können z. B. mitwandernde Lipoidsubstanzen die Brechung beeinflussen und gar nicht vorhandenes Eiweiß vortäuschen.

Die wichtigen Funktionen der Plasmaproteine als Schutzkolloide und Puffersubstanzen, ihre Bedeutung für viele serologische Reaktionen und Immunitätsvorgänge, insbesondere für die Antikörperbildung sowie ihre mannigfachen Vehikelfunktionen mögen bei den engen Zusammenhängen zwischen Kammerwasser und Blut eine genauere experimentelle Bearbeitung rechtfertigen.

Papierelektrophoretische Untersuchungen in jüngster Zeit haben bereits einen Einblick in die komplizierten Verhältnisse der Proteine in Kammerwasser und Geweben des menschlichen und tierischen Auges ermöglicht. In Versuchen am Kaninchen arbeiteten Witmer[28] aus der Goldmannschen Schule sowie Niedermeier[29] mit eingedickten Kammerwasser-Sammelpunktaten und konnten dem Serum ähnliche Verhältnisse in der Verteilung der einzelnen Fraktionen feststellen. Stemmermann[27] untersuchte Glaskörper und Linse von Mensch und Tier. Er konnte ebenso wie Viollier, Labhart und Süllmann[18] die löslichen Proteine normaler Linsen in 2 Hauptkomponenten zerlegen. Im pathologisch veränderten menschlichen Glaskörper bei Melanoma malignum chorioideae konnte er eine dem Blutserum sehr ähnliche Zusammensetzung der Proteine feststellen. Besonderes Interesse wurde den Verhältnissen im menschlichen Kammerwasser entgegengebracht. Witmer[25, 28] fand in Vorderkammerpunktaten von Patienten mit seniler Katarakt jeweils eine ganz leichte Albuminzacke. Eine genauere Erfassung der einzelnen Fraktionen war in pathologischen Fällen möglich. Akute Iritiden zeigten den höchsten Eiweißgehalt und eine dem Serum entsprechende gleiche

Verteilung der einzelnen Fraktionen. Chronische Uveitiden mit klinisch ziemlich deutlicher Reizung ließen neben den Albuminen eine Erhöhung der α_1-Globuline und eine Verminderung der γ-Globuline im Kammerwasser erkennen. Ausgesprochen chronische Iritiden mit dem geringsten Eiweißgehalt wiesen eine noch stärkere Vermehrung der α_1-Globuline auf. Wunderly und Cagianut[30], die das Kammerwasser von 12 Patienten mit entzündlichen Augenaffektionen untersuchten, konnten in der Mehrzahl der Fälle gegenüber dem Serum eine relative Verminderung der Albumine feststellen. Die Globulinunterfraktionen wiesen deutliche Unterschiede auf. Vermehrung der α-Globuline und relative Verminderung der γ-Globuline wurde vornehmlich in den Fällen gesehen, in denen das Cytogramm des Kammerwassers ein Überwiegen lymphocytärer Elemente aufwies. Dagegen konnte eine starke Vermehrung der γ-Fraktion dann festgestellt werden, wenn polynucleäre Zellen das Bild beherrschten. Auf Grund ihrer Untersuchungen glauben die Autoren, daß sich in pathologischen Gewebsflüssigkeiten ein Teil der Antikörper wahrscheinlich an die α-Fraktion und nicht ausschließlich an die γ-Fraktion gebunden findet, wie man früher vermutet hatte.

Für unsere Versuche, die wir an Kaninchen ausführten, verwendeten wir eine papierelektrophoretische Methode, wie sie Grassmann, Hannig und Knedel[24] zur Bestimmung der Serumproteine beschrieben haben. Auf einem mit Veronal-Natriumacetatpuffer nach Michaelis[11] von p_H 8,6 und der Ionenstärke $U = 0{,}1$ getränkten Filtrierpapierstreifen (Wathman Nr. 1) von den Abmessungen 4 × 30 cm wurden das Kammerwasser bzw. Serum in einem Querstrich gleichmäßig aufgetragen. Der Streifen wurde freihängend in eine feuchte Kammer eingespannt und die beiden Enden in Gefäße mit der gleichen Pufferlösung getaucht. Sodann wurde eine Gleichstromspannung von 110 Volt angelegt, worauf die einzelnen Proteinfraktionen entsprechend ihrer Wanderungsgeschwindigkeit zur Anode wanderten. Nach 12—14 Std wurde der Streifen getrocknet, mit einer gesättigten Lösung von Amidoschwarz 10 B, 10 min lang angefärbt und daraufhin zur Entfernung des überschüssigen Farbstoffes wiederholt mit einer Mischung aus Methanol und 10% Eisessig ausgewaschen, bis die vom Eiweiß unbeladenen Teile des Filtrierpapiers nur noch schwach blau gefärbt waren. Nach Trocknen an der Luft wurde der Streifen mit einer Mischung aus Paraffinöl und α-Bromnaphthalin (Brechungsindex $n_D = 1{,}51$) getränkt, dadurch weitgehend durchsichtig gemacht, zwischen 2 planen Glasscheiben eingespannt und an einem 1 mm breiten und 40 mm langen Spalt vorbeigeführt, der von vorn durch ein paralleles Lichtbüschel durchstrahlt wurde. Das durch den Streifen gelangende Licht wurde von einer Photozelle aufgenommen, die mit einem Meßinstrument in Verbindung stand, das unmittelbar die Extinktion des Streifens anzeigte. Auf diese Weise entstanden charak-

teristische Kurvenbilder, die mit den nach TISELIUS erhaltenen gut übereinstimmten.

In einer *1. Versuchsreihe* wurden die Augen von 11 erwachsenen Kaninchen innerhalb einer Stunde 2mal punktiert. Die 2. Kammerwasserentnahme erfolgte genau 60 min nach der ersten. Von jedem Punktat kamen 0,01 cm³ zur Untersuchung. Vergleichskurven wurden mit 0.01 cm³ Serum desselben Kaninchens hergestellt. Es ergab sich, daß in 0,01 cm³ des ersten Kammerwassers papierelektrophoretisch keine

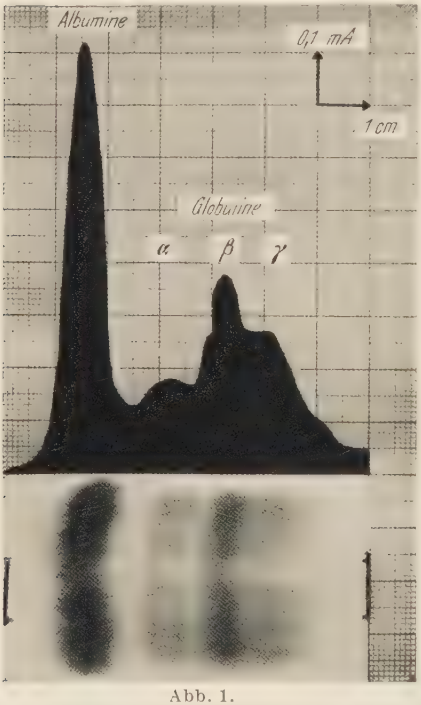


Abb. 1.

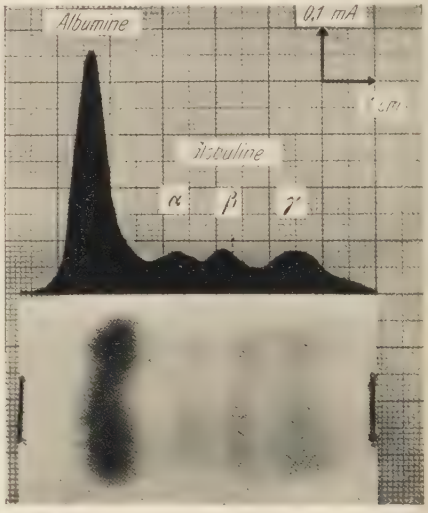


Abb. 2.

Abb. 1. Pherogramm: Serum (Kaninchen). Unterhalb der ausgezeichneten Kurve befindet sich der Filtrierpapierstreifen, der im Original schwach blau gefärbt ist, während die den einzelnen Fraktionen entsprechenden dunklen Längsstreifen eine dichte blaue Farbe aufweisen.

Abb. 2. Pherogramm: 2. Kammerwasser (Kaninchen).

Proteine nachweisbar waren. Im 2. Kammerwasser dagegen wurden Pherogramme erhalten, die in wesentlichen Punkten mit dem Serum übereinzustimmen schienen (Abb. 1 und 2). Die genaue Analyse ergab jedoch die bemerkenswerte Tatsache, daß hier die Albumine gegenüber dem Serum prozentual vermehrt und die β-Globuline vermindert waren (s. Tabelle 1). Die Berechnung der signifikanten Differenz s nach der Formel $\left| / \frac{m_1 - m_2}{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2} \right.$ (s. BURN[13]) ergab für beide Fraktionen einen Wert

Tabelle 1. *Prozentuale Verteilung der Albumine und Globuline im Serum nnd im 2. Kammerwasser von Kaninchen.*

	Serum				2. Kammerwasser			
	Albumine	Globuline			Albumine	Globuline		
	%	α %	β %	γ %	%	α %	β %	γ %
1.	54,0	8,5	19,4	18,1	48,5	15,5	20,8	15,2
2.	61,4	13,5	9,0	16,1	66,0	10,6	13,2	10,2
3.	54,0	11,5	25,8	8,7	59,9	14,3	6,8	19,0
4.	53,4	10,5	22,3	13,8	69,0	11,2	6,6	13,2
5.	55,6	13,4	14,4	16,6	59,3	12,7	9,8	18,2
6.	52,6	11,7	19,3	16,4	64,9	12,6	8,2	14,3
7.	57,7	13,4	13,2	15,7	55,4	15,7	11,1	17,8
8.	41,5	12,4	29,1	17,4	58,3	11,6	10,1	20,0
9.	50,4	7,3	32,2	10,1	61,4	10,9	9,5	18,2
10.	46,8	10,4	24,7	18,1	61,2	9,3	10,3	19,2
11.	53,2	14,1	13,4	19,3	61,2	13,6	8,5	16,7
12.	40,2	11,4	44,3	4,1	63,0	11,5	9,8	15,7
13.	46,9	9,7	20,9	22,5	56,4	11,3	15,9	16,4
14.	45,4	12,8	21,8	20,0	48,1	14,8	13,9	23,2
15.	47,3	11,5	23,1	18,1	54,0	7,4	9,6	29,0
16.	42,9	12,3	25,0	19,8	61,0	7,9	9,3	21,8
17.	47,3	11,7	20,1	20,9	75,0	5,9	7,2	11,9
18.	48,0	13,9	20,7	17,4	74,3	7,9	6,2	11,6
19.	53,7	10,8	13,5	22,0	51,8	11,4	11,0	25,8
20.	51,2	9,5	18,5	20,8	56,6	9,0	11,6	14,9
21.	49,2	6,2	22,8	21,8	58,6	13,4	11,2	16,8
22.	61,0	7,6	17,2	14,2	57,2	13,5	13,5	15,8

von über 3, d. h. der beobachtete Unterschied zwischen Kammerwasser- und Serumalbuminen bzw. β-Globulinen ist weniger als 1mal in 100 Versuchen durch Zufall bedingt und daher statistisch signifikant.

In einer *2. Versuchsreihe* wurden 0,2—0,25 cm³ des durch Vorderkammerpunktion gewonnenen 1. Kammerwassers von 10 Kaninchenaugen papierelektrophoretisch untersucht. Im Punktat von 6 Augen ließ sich dabei eine ganz schwache Albuminzacke nachweisen.

In einer *3. Versuchsreihe* wurde 10 Kaninchen über einen Zeitraum von 24 Std hin das Heteroprotein *Pyrifer* intravenös und intramuskulär verabreicht. Die bei Tage stündlich gemessene Temperatur stieg bis zu 41° C an. Danach wurde beiderseits Kammerwasser entnommen und 0,2 cm³ davon papierelektrophoretisch untersucht. Es zeigte sich, daß in 18 Punktaten eine gut ausgeprägte Albuminzacke nachweisbar war, die lediglich in 2 Punktaten fehlte.

Die Erforschung der submikroskopischen Struktur der Blutproteine hat ergeben, daß ihnen entsprechend ihren morphologischen Merkmalen bestimmte Funktionen übertragen sind. Das biologisch wichtigste Kennzeichen der Albumine und Globuline im nativen Zustand ist ihr

hohes Bindungsvermögen für die verschiedensten Stoffe. Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie saure und basische Acofarbstoffe, viele Pharmaka und Antibiotica, anorganische Ionen, Chinonderivate und die Fermente Cholinesterase und Serumphosphatase werden von den Albuminen gebunden und transportiert. Die α- und β-Globuline sind für die Aufnahme von Substanzen mit überwiegend lipophilen Eigenschaften, wie Cholesterin und Phosphatide verantwortlich, die γ-Globuline sind Träger der verschiedensten Antikörper.

In neuerer Zeit ist es gelungen, aus den Albuminen 3 gut definierte Fraktionen zu isolieren. Eine derselben, Seroglykoid genannt, enthält bis zu 8% Kohlenhydrate. Die Albumine stellen demnach einen wesentlichen Faktor im Gefüge derjenigen Körperbausteine dar, deren Stoffwechsel der Strukturbewahrung der Zelle dient und in hohem Maße befähigt ist, chemische Energie innerhalb kurzer Zeit freizugeben (Riesser[16], Abelin[17]). Ein *Stress*, wie ihn die Vorderkammerpunktion darstellt, erhöht die Menge der energetisch wichtigen Albumine und erniedrigt die Menge der eigentlichen Lipoidträger im Kammerwasser. Die Einleitung des unspezifischen Abwehrvorganges durch *Pyrifer* bewirkt eine Steigerung der Reaktionsfähigkeit von Zelle und Mesenchym.

Die praktische Bedeutung der bis jetzt erhaltenen Ergebnisse mag in der zu erwartenden Zunahme albuminotroper Stoffe im Kammerwasser liegen, falls dieselben während der Fieberperiode zugeführt werden. Es eröffnet sich somit durch die von uns angewandte Methode eine gewisse Aussicht, auf einem physiologisch vorgebildeten Wege wirksame Therapie betreiben zu können, besonders mit Medikamenten, deren meßbare Bindung an die Serumalbumine erwiesen ist. Unter Berücksichtigung des sehr stark differenzierten Vehikelapparates des Organismus ist auf diese Weise mit der Möglichkeit eines gezielten Transportes hochwirksamer Arzneistoffe in das Augeninnere zu rechnen.

Literatur.

[1] Toeppler, A.: Pogg. Ann. **127**, 556 (1866); **128**, 126 (1866). — [2] Wessely, K.: Heidelberger Ber. **28**, 69 (1900). — Arch. Augenheilk. **64**, 65 (1909); **88**, 217 (1921). — [3] Rados, A.: Arch. f. Ophthalm. **190**, 342 (1922). — [4] Wessely, K.: Arch. Augenheilk. **93**, 184 (1923). — [6] Lebermann, F.: Arch. Augenheilk. **96**, 355 (1925). — [6] Gala, A.: Bratislav. lék. Listy **3**, H. 4, 192. Zit. nach Zbl. Ophthalm. **13**, 140 (1925). — [7] Yudkin, A.: Trans. Sect. Ophthalm. Amer. Med. Assoc. **118** (1926). Zit. nach Zbl. Ophthalm. **17**, 822 (1927). — [8] Duke-Elder, St.: Biochemic. J. **21**, 66 (1927). Zit. nach Zbl. Ophthalm. **18**, 862 (1927). — [9] Franceschetti, A., u. H. Wieland: Arch. Augenheilk. **99**, 1 (1928). — [10] Tron, E.: Rusk. oftalm. Ž. 8, 45 (1928). Zit. nach Zbl. Ophthalm. **21**, 103 (1929). — [11] Michaelis, L.: Biochem. Z. **234**, 139 (1931). — [12] Tiselius, A.: Trans. Faraday Soc. **33**, 524 (1937). — Sv. kem. Tidskr. **50**, 58 (1938). — Kolloid-Z. **85**, 129 (1938). — Harvey Lect. **35**, 37

(1939/40). — [13] Keckwick, R. A.: Biochemic. J. **32**, 552 (1938). — [14] Burn: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin: Springer 1939. — [15] Hesselvik, L.: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **82**, 151 (1939). — [16] Riesser: Helvet. med. Acta **9**, 720 (1942). — [17] Abelin: Schweiz. med. Wschr. **1946**, 527. — [18] Viollier, L., H. Labhart u. H. Süllmann: Helvet. physiol. Acta **5**, 10 (1947). — [19] Sallmann, L., and D. H. Moore: Arch. of Ophthalm. **40**, 279 (1948). — [20] Haugaard, G., and T. Kroner: J. Amer. Chem. Soc. **70**, 2135 (1948). — [21] Wieland u. Fischer: Naturwiss. **35**, 29 (1948). — [22] Wessely, K.: Ber. dtsch. Ophthalm. Ges. **55**, 65 (1949). — [23] Durrum, E. L.: J. Amer. Soc. **72**, 2943 (1950). — [24] Grassmann, Hannig u. Knedel: Dtsch. med. Wschr. **1951**, 333. — [25] Witmer, R.: Experientia (Basel) **7**, 347 (1951). — [26] Wuhrmann u. Wunderly: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel 1952. — [27] Stemmermann, W.: Klin. Wschr. **1952**, Nr 45/46, 1102. — [28] Witmer, R.: Ophthalmologica (Basel) **123**, 280 (1952). — [29] Niedermeier, S.: Klin. Mbl. Augenheilk. **120**, 644 (1952). — [30] Wunderly et Cagianut: Ann. d'Ocul. **185**, 414 (1952).

Dr. W. Münich, Würzburg, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 58—64 (1953).

Aus der Universitäts-Augenklinik Münster i. Westf.
(Direktor: Prof. Dr. W. Rohrschneider).

Netzhautkreislaufbefunde bei Migräne und verwandten Formen des Anfallkopfschmerzes.

Von

H. Remky.

Mit 3 Textabbildungen.

Mittels der in diesem Archiv von mir eingehend beschriebenen Methode zum Nachweis von Regulationsstörungen des Netzhautkreislaufes[1] wurden 103 Migränekranke und einige Patienten mit migräneartigem Anfallkopfschmerz untersucht. Die Ergebnisse werden im folgenden mitgeteilt. Zuvor soll kurz auf die Deutung der Befunde eingegangen werden, mit welcher Weigelin[2] allerdings nicht übereinstimmt.

Ein Anstieg des retinalen Mitteldruckes beim Übergang vom Sitzen zum Liegen weist auf eine Überfüllung des Arteriolenabschnittes im Netzhautkreislauf hin, welche durch die Capillaren nicht bewältigt werden kann, umgekehrt ein Abfall des Mitteldruckes auf eine durch Abstromdrosselung nicht ausgleichbare Minderdurchblutung. Im erstgenannten Falle handelt es sich um eine Arteriolenhypotonie, im zweiten um eine Hypertonie. Beide Formen der Wanddystonie gehen nur ausnahmsweise mit Abweichungen der Ruhedruckhöhe einher; frühere Autoren fanden bei Kranken mit Mißempfindungen im Bereich des Kopfes entsprechend selten isolierte retinale Blutdruckfehlzustände (z. B. Espildora Überdruck bei Kopfschmerz, Fanta Unterdruck bei Kopfschmerz, Redslob Unterdruck bei Migräne[3]). Durch pharmakodynamische Prüfungen kann man die Auffassung der Wanddystonien als Elastizitätsproblem stützen: nach meinen bereits früher mitgeteilten Beobachtungen[4] wird ein Mitteldruckanstieg durch tonisierende Mittel abgeschwächt oder sogar aufgehoben, ein Mitteldruckabfall durch detonisierende. Bei geeigneter Dosierung verschwinden dabei Kopfschmerzen und andere Mißempfindungen ohne Änderung der Ruhedruckhöhe. Man muß sich also von mechanischen Vorstellungen frei machen und berücksichtigen, daß in einem Gefäß mit abnormer Wandspannung andere Bedingungen herrschen als in dem ihm vorgeschalteten Abschnitt, und daß den Capillaren in Netzhaut und Hirn eine weniger aktive Rolle zukommt als in anderen Organen.

Befunde.

Die untersuchten Kranken lassen sich grob in 2 Gruppen teilen: 1. Migränekranke, 2. Kranke mit Anfallkopfschmerz a) bei fokalbedingten Anfällen, b) Histaminkopfschmerz.

1. Migräne.

103 Kranke wurden untersucht; in der Mehrzahl der Fälle wurde die Diagnose in der Universitäts-Nervenklinik (Direktor: Prof. Dr. F. A. Kehrer) gestellt oder bestätigt, in den übrigen durch auswärtige Neurologen oder Internisten. 45 Kranke wurden ein- oder mehrmals während eines Anfalles untersucht, 58 nur im Intervall. Während des Anfalles lagen in 11 Fällen hyper- und in 34 hypotone Regulationsstörungen des Netzhautkreislaufes vor. Im Intervall bestanden hypertone Störungen bei 16, hypotone bei 42 Kranken. Unter meinen Patienten sind demnach hypotone Störungen wesentlich häufiger als hypertone.

Ein Wechsel der beiden Grundformen der Dysregulation (Hyper-Hypotonie) wurde nicht beobachtet. Bei 7 Kranken mit hyper- und 5 mit hypotonen Regulationsstörungen ergab die mehrfach während eines bzw. mehrerer Anfälle vorgenommene Untersuchung keinen Anhalt für einen Etappenablauf wie nach gedeckten Hirnverletzungen (Hyper-Hypotonie; vgl. [5]). Jahrelange Kontrollen deckten stets den gleichen Störungsverlauf auf (25 Patienten stehen länger als 2 Jahre in meiner Beobachtung); als Beispiel mögen die bei einer Patientin innerhalb von knapp 4 Jahren im Verlauf von 16 Anfällen erhobenen Befunde dienen (Abb. 1). Ein Vergleich der bei den 11 Kranken mit hypertonen Regulationsstörungen während des Anfalles und im Intervall festgestellten Änderungsgrößen des retinalen Mitteldruckes mit denjenigen bei den 34 Patienten mit hypotonen Störungen zeigt: In der 1. Gruppe liegen die Anfallswerte niedriger (d. h. weiter im hypertonen Bereich), in der 2. höher (d. h. weiter im hypotonen Bereich) als die Intervallwerte (Abb. 2).

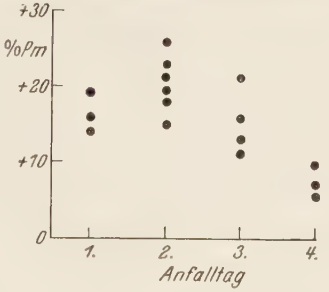


Abb. 1. Befunde bei einer 42jähr. Patientin mit angiatonischer Migräne; Beobachtungszeit November 1948 bis April 1952. Jeder Punkt stellt das Ergebnis einer während eines Anfalles durchgeführten Regulationsprüfung dar.

Der hemikranische Charakter des Migränekopfschmerzes gab sich häufig auch dann zu erkennen, wenn der Kranke selbst seine Beschwerden nicht zuverlässig in eine Kopfhälfte lokalisieren konnte. Es fielen jedoch Unterschiede zwischen den Gruppen mit hyper- bzw. hypotonen Regulationsstörungen auf: Bei den im Anfall untersuchten 11 Kranken der 1. Gruppe bestand die höhergradige Störung 8mal gleichseitig zu den stärkeren Beschwerden, in den 3 anderen Fällen dagegen empfand der Kranke trotz seitenverschiedener Störungsgrade keinen lokalisierten Schmerz; von den 16 im Intervall untersuchten Kranken der 1. Gruppe gaben 6 die Bevorzugung einer Kopfhälfte an; nicht nur in diesen Fällen bestanden abnorme Seitendifferenzen des Regulationszustandes der rechten und der linken Netzhautarterie, sondern auch in weiteren 7.

Beim Vorliegen hypotoner Regulationsstörungen wurden im Anfall in 14 von 34 Fällen objektive Seitenunterschiede gefunden, denen nur 7mal subjektive Unterschiede entsprachen, im Intervall wiesen nur 9 von 42 untersuchten Kranken abnorme Seitendifferenzen der Dysregulation auf, nur 5 von ihnen gaben ausgesprochene halbseitige Kopfschmerzen an.

Einen weiteren Beitrag zur Trennung zweier Gruppen von Migränekranken lieferte der Versuch zur Analyse der dem Kopfschmerz vorangehenden Sehstörungen. Allen Patienten wurde aufgegeben, ihre Störungen mit Abbildungen von Flimmerskotomen zu vergleichen oder zu skizzieren. Bei allen 8 Kranken, die ein charakteristisches Flimmerskotom darstellten oder aus Abbildungen wiedererkannten, lagen hypertone Regulationsstörungen vor. 26 Patienten mit hypotonen Regulationsstörungen schilderten flüchtige Verdunklungen oder konzentrische Gesichtsfeldeinengungen, welche von den meisten zunächst als Flimmern bezeichnet worden waren.

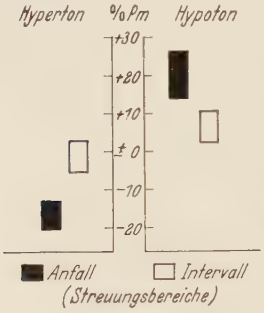


Abb. 2. Ergebnis der Regulationsprüfung bei Kranken mit angiospastischer (links) und angiatonischer (rechts) Migräne; gegenübergestellt sind die in 11 bzw. 34 Fällen während des Anfalles und im Intervall gefundenen Werte.

Unter den Patienten mit hypertonen Regulationsstörungen wurden in 5 Fällen Spasmen der Netzhautgefäße während des Anfalles beobachtet. Bei 2 Patientinnen waren im Anfall wiederholt gleichseitig zum stärkeren Kopfschmerz sektorenförmige (einseitige!) Gesichtsfeldausfälle aufgetreten. Bei einem weiteren Kranken mit hypertonen Regulationsstörungen lag im Anfall eine flüchtige homonyme (doppelseitige!) Hemianopsie vor. Bei Kranken mit hypotonen Regulationsstörungen konnten im Anfall weder Spasmen noch Gesichtsfelddefekte gefunden werden, dagegen in 5 Fällen eine Netzhauthyperämie* (bei einem Kranken während dreier Anfälle beobachtet), in 2 weiteren flüchtige Papillenödeme*.

Ein Vergleich zwischen Befunden, die bei den erwähnten 103 Migränekranken durch einmalige dynamometrische Untersuchung und durch Regulationsprüfung des Netzhautkreislaufes gewonnen wurden, ergibt:

a) *Hypertone Störungen.* Im Anfall bestand in 6 von 11 Fällen eine diskordante Erniedrigung des diastolischen und mittleren Netzhautarteriendruckes, im Intervall in 3 von 16 Fällen. Bei allen übrigen 28 Kranken waren nach Weigelins[7] Formel Arm- und Netzhautarteriendrucke konkordant. Die einmalige dynamometrische Untersuchung hätte demnach nur in 9 von 27 Fällen einen Hinweis auf cerebrale Kreislaufstörungen geliefert (Tabelle 1).

* Bereits erwähnt von v. Möllendorf.

Tabelle 1.

MRR Mitteldruck der Brachialarterie. T intraocularer Druck. ZAM Mitteldruck der Netzhautarterien.

Lfd. Nr.	MRR	T	ZAM		Abweichung vom Normalwert nach Weigelin		Änderungsgröße	
	mm Hg	mm Hg	rechts mm Hg	links mm Hg	rechts	links	rechts % ZAM	links % ZAM
			Angiospastische Migräne.					
1	90	15	45	47	— 6	— 4	—14	— 6
2	98	18	56	51	± 0	— 5	+16	—13
3	92	18	51	48	— 2	— 5	+ 4	—16
4	102	18	58	58	± 0	± 0	—13	+ 2
5	94	22	50	49	— 4	— 5	—10	—14
6	86	20	41	50	— 9	— 1	—14	+ 4
7	92	18	53	53	± 0	± 0	± 0	—14
8	80	18	47	47	± 0	± 0	— 2	—15
9	98	15	46	49	— 8	— 5	—16	— 4
10	100	18	50	50	— 6	— 6	—14	± 0
11	90	15	46	50	— 5	— 1	—12	—17
			Angiatonische Migräne.					
1	92	18	53	53	± 0	± 0	+15	+15
2	74	18	44	44	± 0	± 0	+18	+24
3	82	18	54	57	+ 6	+ 9	+13	+15
4	72	15	42	42	± 0	± 0	+26	+18
5	96	15	58	58	+ 5	+ 5	+14	+14
6	88	18	61	60	+10	+ 9	+20	+20
7	76	13	43	43	± 0	± 0	+ 4	+16
8	80	18	56	53	+ 9	+ 6	+14	+12
9	80	18	47	47	± 0	± 0	+13	+15
10	100	20	65	66	+ 7	+ 8	+22	+16
11	92	13	51	51	± 0	± 0	+25	+14
12	90	18	52	52	± 0	± 0	+ 3	+16
13	78	18	46	46	± 0	± 0	+15	+15
14	86	18	57	55	+ 7	+ 5	+18	+18
15	84	22	51	51	± 0	± 0	+13	+14
16	96	18	59	67	+ 3	+13	+18	+12
17	96	20	56	56	± 0	± 0	+15	+15
18	88	18	52	52	± 0	± 0	+13	+15
19	78	15	59	50	+ 9	+ 5	+14	+16
20	82	18	56	56	+ 8	+ 8	+ 6	+15
21	94	15	53	53	± 0	± 0	+21	+19
22	92	18	53	60	± 0	+ 7	+13	+15
23	102	18	59	64	+ 2	+ 7	+12	+16
24	76	15	44	44	± 0	± 0	+12	+14
25	80	15	50	54	+ 4	+ 8	+10	+20
26	78	13	44	44	± 0	± 0	+20	+22
27	96	15	60	62	+ 7	+ 9	+15	+15
28	100	18	66	59	+10	+ 3	+21	+16
29	102	18	64	59	+ 7	+ 2	+22	+20
30	78	20	47	47	± 0	± 0	+24	+24
31	86	18	50	50	± 0	± 0	+14	+16
32	92	18	56	60	+ 3	+ 7	+12	+20
33	90	18	59	52	+ 7	± 0	+14	+ 4
34	92	15	60	58	+ 8	+ 6	+13	+13

b) *Hypotone Störungen.* Im Anfall bestand in 16 von 34 Fällen eine relative Erhöhung des diastolischen und mittleren Netzhautarteriendruckes, im Intervall in 5 von 42 Fällen. Bei den übrigen 55 Kranken waren nach der Formel von Weigelin[7] die Druckwerte der Arm- und Netzhautarterien konkordant. In 21 von 76 Fällen hätte eine retinale Dysregulation also durch einmalige dynamometrische Untersuchung objektiviert werden können (vgl. Tabelle 1).

Ergänzungsuntersuchungen.

Bei 8 Patienten mit hyper- und 21 mit hypotonen Regulationsstörungen wurde der vordere Augenabschnitt während des Anfalles spaltlampenmikroskopisch untersucht. Abweichungen konnten allein in der letztgenannten Gruppe festgestellt werden. in 6 Fällen bestand eine corpusculäre Kammerwassertrübung* ohne sonstige Anzeichen einer entzündlichen Affektion; Nachuntersuchungen im Intervall lieferten regelrechte Befunde. Zwischen Ablauf des Anfalles und dem Erscheinen zelliger Elemente in der Vorderkammer bestand folgende Beziehung (Tabelle 2).

Tabelle 2.

Anfallstag	Untersucht	Mitteldruckänderung %	Mit Kammerbefund
1.	7 Kranke	zwischen + 13 und + 24	Ø
2.	8 Kranke	zwischen + 14 und + 27	4
3.	4 Kranke	zwischen + 13 und + 22	2

Ferner wurde während des Migräneanfalles bei 5 Patienten die Blut-Kammerwasserschranke für Fluorescein mittels der optischen Nullpunktmethode nach Amsler und Huber[9] geprüft. Bei 3 Kranken mit hypotonen Regulationsstörungen war die Schranke gleichseitig zur höhergradigen Regulationsstörung gelockert; in einem Falle wurde durch Nachuntersuchung am 2. Intervalltag ein Vergleichsbefund gewonnen, in den beiden anderen stützt sich die Annahme einer Schrankenerniedrigung auf Seitendifferenzen der Fluoresceinkonzentration im Kammerwasser klinisch gesunder Augen (größer als 0,4 A) (Abb. 3).

2. Migräneartiger Anfallkopfschmerz.

Der in diesem Archiv erschienene Bericht über meine Untersuchungen von Kranken mit organischen Hirnprozessen[5] enthält die Mitteilung über 3 Kranke, bei denen ein Focus (Zahnherd) eine Gefäßhypertonie auslöste, welche sich über die gleichseitige Carotis interna-Strombahn hinaus auf die obere Extremität auszudehnen schien. Neben einer einseitigen

* Kammerwasserzellen im Migräneanfall erstmals beobachtet von R. Brückner[8].

hypertonen Regulationsstörung bestanden Bewußtseinsstörungen mit flüchtigen Monoparesen des focusseitigen Arms. Der Netzhautkreislaufbefund entspricht vollständig dem bei Migräne erhobenen.

Entzündliche Herde können offenbar auch für die Auslösung migräneartiger Kopfschmerzanfälle mit hypotonen Regulationsstörungen von Bedeutung sein; entzündliche Herde im Bereich des Kopfes setzen gleichseitig die Bindehautschwelle für Histamin herab[10]; diese Eigenschaft kann diagnostisch verwertet werden, indem kleinste Histaminmengen (Inhalt einer Platinöse, Konzentration 1:10000 und niedriger) auf die Augapfelbindehaut gebracht werden, wo sie bei Anwesenheit eines Herdes eine Capillarhyperämie in Form einer pericornealen Injektion hervorrufen. Unter rund 2000 auf diese Weise untersuchten

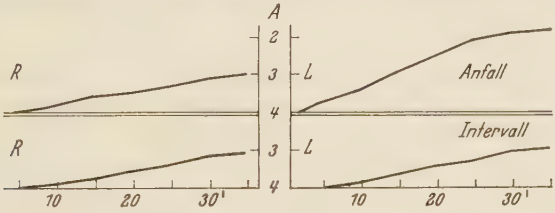


Abb. 3. Lockerung der Blut-Kammerwasserschranke für Fluorescein während eines angiatonischen Migräneanfalles (gleichseitig zum stärkeren Kopfschmerz); 2 Tage später regelrechte Schrankenhöhe. (Befund bei einer 32jährigen Patientin.)

Patienten erlitten 6 unmittelbar nach der Histaminprobe einen hemikranischen Anfall, dessen Netzhautkreislaufsymptome von denen eines Migräneanfalles nicht unterschieden werden können: hochgradige einseitige Gefäßhypotonie ohne Änderung der Ruhedruckhöhe. Bei allen 6 Kranken war die Bindehautschwelle für Histamin herdseitig stark herabgesetzt: als Ursache konnten 5mal Zahngranulome, 1mal ein Kieferhöhlenempyem angesehen werden. 2 von diesen 6 Kranken litten unter Bronchialasthma, 1 gehörte einer Migränefamilie an, bei 2 anderen hatten mehrfach allergische Symptome vorgelegen.

Schlußfolgerung.

Die Reaktionsmöglichkeiten des Carotis interna-Kreislaufes sind beschränkt; wie bereits meine Untersuchungen bei organischen Erkrankungen des Endocraniums ergeben haben[2], können auch bei Anfallkopfschmerz unbekannter oder extrakranieller Ursache trotz Vielfältigkeit des klinischen Bildes stets nur die beiden Störungstypen Hyper- oder Hypotonie gefunden werden. Eine enge Beziehung zwischen Regulationsstörung und Kopfschmerz — speziell Anfallkopfschmerz — ist sicher, wenn sie auch nicht als unmittelbar bezeichnet werden kann. Die Beobachtung des Zusammentreffens hypertoner Regulationsstörungen mit spastischen Symptomen oder hypotoner Regulationsstörung

mit Anzeichen gesteigerter Permeabilität weist auf die Möglichkeit einer Kopfschmerzentstehung durch Beeinträchtigung des Zellstoffwechsels hin; für den Augenarzt sind die retinalen Hochdruckangio- und -retinopathien sichtbare Beispiele für die Kopplung von Wandtonus und Permeabilität: „Hungerdarre" (Volhards Bezeichnung) oder „Versumpfung"[11]. Man gewinnt jedenfalls den Eindruck, daß durch Untersuchung des Netzhautkreislaufes nur ein Glied einer ganzen Kausalkette erfaßt wird.

Zusammenfassung.

1. Während eines Kopfschmerzanfalles liegen Regulationsstörungen des Netzhautkreislaufes vor, deren Nachweis durch Regulationsprüfung[1] zuverlässiger ermöglicht wird (bei Migräne in allen 45 Fällen) als durch Vergleich der Blutdruckhöhe in Arm- und Netzhautarterien (bei Migräne in 22 von 45 Fällen).

2. Während eines Kopfschmerzanfalles besteht entweder eine hypertone oder eine hypotone Regulationsstörung. Die mitgeteilten Befunde stützen die alte Trennung „rote" und „blasse" Form der Migräne (Dubois-Reymond; v. Möllendorf[12]). Die Bezeichnungen „angiatonisch" bzw. „angiospastisch", welche in neuerer Zeit gebraucht werden, sind treffend.

3. Unter den von mir untersuchten Kranken ist die angiatonische Form der Migräne rund 3mal so häufig wie die angiospastische.

4. Flimmerskotome, retinale Angiospasmen sowie Gesichtsfelddefekte retinaler oder cerebraler Genese wurden nur bei Anfällen mit hypertonen Regulationsstörungen beobachtet, Permeabilitätsstörungen wie Lockerung der Blut-Kammerwasserschranke für Zellen und für Fluorescein, Netzhauthyperämie und Papillenschwellung nur bei Anfällen mit hypotonen Regulationsstörungen.

Literatur.

[1] Remky: Graefes Arch. **151**, 597 (1951). — [2] Weigelin: Ber. 56. Verslg Oph. thalm. Ges. München 1950, S. 185. — Documenta ophthalm. (Den Haag) **5/6**, 357 (1951). — [3] Espildora: Ann. d'Ocul. **168**, 923 (1931). — Fanta: Wien. klin. Wschr. **1950**, 35. — Redslob: Bull. Soc. Ophthalm. Paris **1947**. — Rev. d'Otol. etc. **20**, 362 (1949). — [4] Remky: Therapiewoche, 6. F. **1950/51**. — [5] Remky: Graefes Arch. **152**, 248 (1952). — [6] Möllendorf, v.: Virchows Arch. **41**, 385 (1867). — [7] Weigelin: Ber. 54. Verslg Ophthalm. Ges. Heidelberg 1948, S. 50. — [8] Brückner: Ophthalmologica (Basel) **101**, 94 (1941). — [9] Amsler u. Huber: Ophthalmologica (Basel) **111**, 155 (1945). — [10] Remky: Klin. Wschr. **1950**, 371. — Ber. 2. Tagg Dtsch. Arbeitsgem. für Herdforschung, Bad Nauheim 1952, S. 114. — [11] Remky: Ber. 84. Verslg Verein Rhein.-Westf. Augenärzte, Düsseldorf 1951. — Klin. Mbl. Augenheilk. **121**, 498 (1952).

Priv.-Doz. Dr. H. Remky, München 15, Mathildenstr. 2a, Univ.-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 65—78 (1953).

Aus dem Anatomischen Institut der Universität Heidelberg
(Direktor: Prof. Dr H. Hoepke).

Die epithelialen und subepithelialen Nervenendigungen in der menschlichen Hornhaut.

Von

Wolfgang Engelbrecht.

Mit 10 Textabbildungen.

Trotz der außerordentlich zahlreichen, sehr gründlichen und umfassenden Literatur habe ich mich veranlaßt gesehen, meine Beobachtungen über die Nervenendigungen in den obersten Hornhautschichten mitzuteilen; denn es besteht in Ergebnissen und Ansichten sowohl zwischen den älteren und jüngeren Autoren als auch zwischen den jüngeren untereinander in vielen wichtigen Einzeltatsachen eine nicht unerhebliche Diskrepanz. Ich halte es daher für fruchtbar, die bisher erschienene Literatur mit meinen Ergebnissen zusammen zu diskutieren. Mit ausschlaggebend für diese Arbeit aber war, daß ich mich einer neuen Färbemethode bedienen konnte, die neben einigen unwesentlichen Nachteilen bedeutende Vorteile gegenüber den bisher angewandten Methoden aufzeigt. Es handelt sich um die bereits veröffentlichte Ziesmersche Modifikation der Bodianversilberung, die im Gegensatz zu der rein färberisch sicher gleichwertigen Bielschowsky-Gross-Methode den unschätzbaren Vorteil bietet, den Nervenverlauf in Serienschnitten darstellen zu können. Die Technik bitte ich in der Originalarbeit nachzulesen. Außerdem ermöglicht diese abgeänderte Bodianmethode dank der geringeren Schnittdicke (12—15 μ) Mikrofotos vorzulegen. In allen bisher erschienenen Arbeiten, die mir zur Verfügung standen, fand ich durchweg gezeichnete Abbildungen vor. Ich bin weit davon entfernt, die Objektivität und Gründlichkeit aller der sehr namhaften Autoren in Zweifel ziehen zu wollen, möchte aber trotzdem betonen — und das werden mir wohl die meisten, die Zeichnungen nach dem mikroskopischen Bild angefertigt haben, zugeben —, daß ein gewisser subjektiver Charakter der Zeichnung, der manchmal gar nicht unerheblich ist, einfach nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem projiziert der Zeichner bewußt sehr viele Ebenen des mikroskopischen Präparates in eine zeichnerische Ebene, was der Anschaulichkeit der Abbildung sicher zuträglich ist, ihre Objektivität dagegen wiederum zerstört. Demgegenüber ist die photographische Platte absolut objektiv, und deshalb habe ich ihr den Vorzug gegeben. Andererseits habe ich natürlich bewußt den Nachteil mit in Kauf genommen — und ihn bitte ich bei meinen

Bildern zu entschuldigen —, daß nur eine sehr dünne Schicht des Präparates scharf abgebildet werden kann, und die Bilder deshalb längst nicht soviel zeigen können wie eine entsprechende Zeichnung.

Mein Material wurde mir von der hiesigen Universitäts-Augenklinik und von der Weberschen Augenklinik in Darmstadt zur Verfügung gestellt[1]. Es handelt sich um 7 menschliche Bulbi. Die ersten beiden waren Glaukomaugen, die völlig erblindet waren. Die Cornea war bei beiden Fällen trüb, ohne sonstige Veränderungen zu zeigen. Die drei folgenden Augen hatten intraoculare Fremdkörper und mußten wegen Gefahr der sympathischen Ophthalmie entfernt werden. Die Corneae waren bei allen unverletzt geblieben. Der 6. Bulbus war völlig gesund und hatte noch einen Visus von 5/7. Er mußte wegen eines Orbitaltumors enucleiert werden. Das 7. Auge wurde wegen eines ausgedehnten Plattenepithelcarcinoms des Gesichtes entfernt. Der Spiegelbefund war bis auf eine bis zur Enucleation langsam fortschreitende Opticusatrophie ebenfalls normal.

Fixiert wurde in Bodiangemisch und die Präparate dann über Chloroform in Paraffin eingebettet. Schnittdicke und Färbung ist schon angegeben.

Ergebnisse.

Vorbemerkung. Auf den Verlauf und die Anordnung der Hauptnervenstämme sowie auf die Endigungen in den tieferen Hornhautschichten möchte ich in dieser Abhandlung nicht eingehen, da sich meine bisherigen Beobachtungen weitgehend mit denen von Dogiel, Attias, Schornstein, Reiser u. a. decken.

Hornhautrandzone.

Die Randzone der Hornhaut wird, wie dies von Dogiel, Attias u. a. ausführlich gezeigt wurde, von den Konjunktivalnerven mitversorgt. Die meisten Autoren bezeichnen als Hornhautrandzone einen ringförmigen Bezirk, der etwa vom Limbus bis $1^1{}_2$ mm in die eigentliche Hornhaut hineinreicht. Ich möchte diesen Bezirk auf Grund meiner Beobachtungen auf $2^1/_2$ mm vom Hornhautrand zentralwärts erweitern, da ich die typischen Endkörperchen dieses Abschnittes bis in diese Gegend finden konnte. Andererseits beginnt die für die zentralen Partien der Cornea charakteristische Nervenversorgung schon etwa $1^1/_2$ mm vom Limbus entfernt, so daß es sich hier also offenbar um eine Überschneidung der beiden Nervengebiete handelt. Die kleineren Nervenstämme des Hornhautrandes steigen meistens annähernd senkrecht, bisweilen auch schräg bis unter das Epithel empor. Eine all-

[1] Ich möchte an dieser Stelle den Chefs beider Institute meinen ergebensten Dank aussprechen.

gemeine Regel in ihrer Verlaufsrichtung, wie ich eine solche später für die zentralen Hornhautteile aufzeigen will, besteht also bei den Nervenästchen der Randzone offenbar nicht. Sie finden wohl fast ausnahmslos ihr Ende in den von so gut wie allen Autoren beschriebenen Endkörperchen, die nach deren Aussage den Krauseschen Endkolben ähneln sollen. Eine vorausschickende Bemerkung dazu sei mir noch gestattet: Der Ausdruck „Endkörperchen" ist für die jetzt zu beschreibenden Gebilde eigentlich fehl am Platze, da es sich nach der allgemeinen Auffassung der Anatomie und Physiologie um sensible Receptionsorgane handelt, die ja nicht das Ende, sondern den Anfang einer Nervenleitungsstrecke darstellen. Da sich aber die Ausdrücke „Nervenendkörperchen, zuführende Nervenfaser" usw. derart eingebürgert haben, komme ich nicht umhin, die alten Benennungen beizubehalten, um größere begriffliche Verwirrungen zu vermeiden. Die Nervenendkörperchen liegen oft unmittelbar unter dem Epithel, was für die zentraler gelegenen Exemplare bedeutet, daß sie die Bowmansche Membran für eine kurze Strecke unterbrechen. Dies habe ich an meinem ganzen Material allerdings nur 2mal deutlich beobachten können. Denn die meisten oberflächlichen Endorgane liegen im Limbusgebiet selber — von der Conjunctiva möchte ich hier nicht reden — und im peripherstenAnfangsgebiet der Bowmanschen Membran, wo man eine beginnende Verdichtung der oberflächlichen Bindegewebsfibrillen der Grundsubstanz bereits erkennen kann. Da, wo sich die vordere Grenzmembran schon deutlich aus ihrem dichten meist homogen erscheinenden Bindegewebsfilz gebildet hat, liegen die Endorgane fast immer tiefer in der Grundsubstanz der Cornea und sind dann bis 50 μ unter dem Epithel zu finden. Das Epithel über den oberflächlichen Nervenendkörperchen ist gewöhnlich etwas niedriger als das der Umgebung, so daß sie in einer seichten Einbuchtung des Epithels liegen.

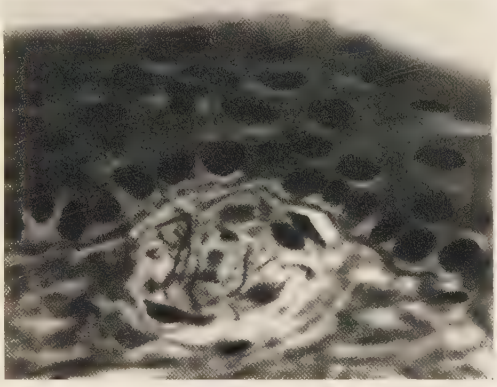


Abb. 1. Knäuelförmiges Limbusendkörperchen. Am Rand mehrere Schwannsche Kerne. In der Mitte die kleineren rundlicheren Innenkolbenzellen. Die Nervenfasern sind in ihrem Schlingenverlauf mehrmals getroffen (1 : 700).

Am Beispiel der Abb. 1 beträgt der Dickenunterschied des Epithels über dem Körperchen zu dem umliegenden Epithel 8 μ. Das entspricht einem Unterschied von 22%. Bei allen übrigen direkt unter dem Epithel

gelegenen Endkörperchen sind die Maße ähnlich. Allerdings fand ich auch vereinzelt solche, über denen das Epithel keine Einbuchtung zeigte.

Die Form dieser oberflächlichen, im Limbusgebiet gelegenen Nervenendkörperchen ist in der Regel rund bis angedeutet oval, wobei die längere Achse immer der Hornhautoberfläche parallel steht. Die Größe ist unterschiedlich. Auf Abb. 1 beträgt der senkrecht zur Hornhautoberfläche stehende Durchmesser 28 μ, der längere quere 32 μ. Die meisten anderen Nervenendkörperchen dieser Lage waren etwa ebensogroß oder kleiner, nur sehr wenige größer (bis 40 μ im Querdurchmesser).

Die zuführenden Nervenfasern zweigen von locker gepackten Ästen der Conjunctivalnerven, aber auch, wie ich einwandfrei beobachten konnte, von den tieferen Skleralästen ab und bestehen in ihrer

Abb. 2. Die dem Endkörperchen auf Abb. 1 zustrebenden Nervenfasern. Begleitende SCHWANNsche Kerne (1:700).

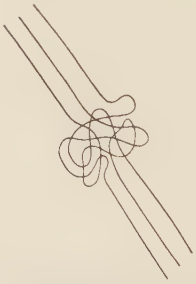


Abb. 2a. Schematische Darstellung des Nervenverlaufs von Abb. 2 u. 3.

Endstrecke meistens aus 2 sich vielfach umwindenden doppelkonturierten Fasern (Abb. 2). Diese sind regelmäßig von langgestreckten (bis 14 μ) manchmal polymorphen, chromatinarmen Kernen begleitet und treten dann am unteren Pol oder seitlich oft an 2 verschiedenen Stellen in das Endkörperchen ein. Ihr Verlauf in dem Endorgan ist nun nicht so kompliziert, wie das bei Betrachtung nur eines Schnittes scheinen mag; denn es ist ohne weiteres möglich, aus 3, selten 4 aufeinanderfolgenden Schnitten den Faserverlauf zu rekonstruieren (Abb. 2). Es handelt sich niemals um eine netzförmige Aufsplitterung der Nervenfasern, sondern um eine Schlingenbildung, die etwa mit einem locker aufgewickelten Garnknäuel zu vergleichen ist. Oft sieht man die ein-

tretenden Fasern erst 2 ziemlich glatte Touren am Rande des Körperchens beschreiben, um sich dann in verwickelterem Schlingenverlauf dem Zentrum zuzuwenden. Hier bilden sie ein verhältnismäßig dichtes Geflecht, das sich aus Schraubentouren, echten Schlingen, manchmal Knotenbildungen und mannigfachen Über- und Unterkreuzungen zusammensetzt. Dabei sind die Fasern oft in sich gedreht; die geringgradigen, knotigen Verdickungen dagegen, die besonders in der älteren Literatur so oft erwähnt wurden, habe ich nur sehr selten gesehen. Aufspaltungen der so gut wie immer doppeltkonturierten Fasern kommen bisweilen vor; meistens legen sich diese aber nach einer kurzen getrennten Verlaufsstrecke wieder aneinander an.

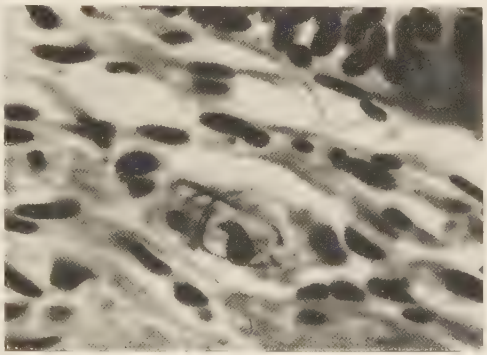


Abb. 3. 1,8 mm vom äußeren Limbusrand zentral liegendes, eine Strecke weit unter dem Epithel gelegenes Endkörperchen. Die eigenartige faserförmige Verbindung zwischen den beiden großen Innenkolbenzellen ist deutlich zu sehen (1:700).

Im Innern der Körperchen liegen zwischen den Nervenfasern große, polymorphe oder spindelig langgestreckte Kerne, die keine wesentlichen Unterschiede gegenüber den Begleitkernen der Nervenstämme aufweisen. Vielleicht ist ihr Chromatingehalt etwas größer als der der Begleitkerne, so daß sie in dieser Hinsicht den Epithelkernen ähnlicher werden. Ihre Größe ist im Durchschnitt 8 μ bzw. 2,5 μ. Die Nervenfasern legen sich eng an diese Kerne an, ja manchmal hat man den Eindruck, sie hörten an bzw. in den Kernen auf. Dies einwandfrei darzustellen ist mir allerdings nicht gelungen. Die zentralen Kerne hängen jedoch öfters durch eigenartige, intensiv dunkel gefärbte, sehr dünne Protoplasmabrücken zusammen, die sehr große Ähnlichkeit mit Nervenfasern aufweisen (Abb. 3).

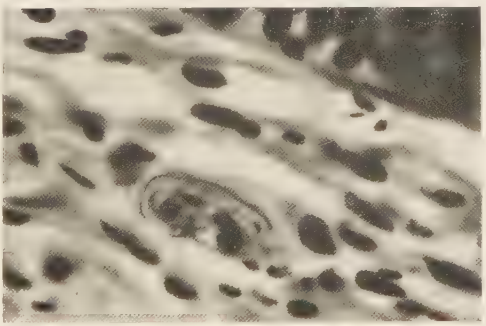


Abb. 4. Nächste Ebene desselben Endkörperchens (1:700).

An der Außenfläche der Nervenendkörperchen bemerkt man regelmäßig ebenfalls langgestreckte Kerne, die nun überhaupt keine Unter-

scheidungsmerkmale gegenüber den erwähnten Begleitkernen mehr aufweisen. Sie liegen gewöhnlich in einem Spaltraum, der keinerlei Strukturen zeigt (offenbar Fixierungprodukt). Eine echte bindegewebige Kapsel habe ich darüber hinaus bei keinem meiner zahlreichen Exemplare sehen können.

Die tiefer gelegenen Nervenendkörperchen des Limbusgebietes — in dem sie auch vorkommen — und vor allem die der zentraleren Teile der Hornhautrandzone unterscheiden sich in wesentlichen Dingen nicht von den eben besprochenen. Sie sind allerdings im Durchschnitt kleiner und unkomplizierter gebaut, d. h. sie zeigen meist weniger Windungen. Außerdem ist ihre Form fast immer ausgesprochen oval. Abb. 3 und 4 zeigt ein solches nur 30 μ unter dem Epithel gelegenes Endkörperchen. Seine Größe, die dem Durchschnitt etwa entspricht, ist: 29,5 μ im längeren der Hornhautoberfläche parallel laufenden Durchmesser, und 15,3 μ in dem darauf senkrecht stehenden. Eine ausgesprochene, bindegewebige Kapsel ist auch hier nicht sichtbar.

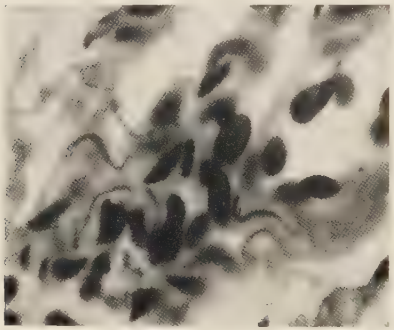


Abb. 5. Schlingenförmige Aufspaltung im Verlauf eines weit unter dem Epithel gelegenen Nervenastes (1:700).

Trotz intensiven Suchens habe ich bei allen Endkörperchen nie austretende Fasern sehen können, die in das Epithel aufsteigen. Dagegen gibt es vereinzelte Fasern, die nicht in die Endkörperchen eindringen, sondern an ihnen vorbeiziehen und direkt unter dem Epithel oder in der Basalzellenschicht ihr Ende finden. Irgendwelche Endknöpfchen, Häkchen oder Schlingen habe ich dort nicht finden können. Die Endigungen in der Basalzellenschicht liegen nach meinen Beobachtungen ausnahmslos frei zwischen den Zellen und nicht in ihrem Protoplasma. Die unregelmäßig gestalteten Kerne begleiten auch die kleinen Fasern bis zu ihrem Eintritt in das Epithel.

Eine eigentümliche Beobachtung gibt Abb. 5 leider nicht besonders gut wieder (s. auch Abb. 1). In einem größeren Nervenast des Limbusgebietes, etwa 170 μ unter dem Epithel, ist eine Schlingenbildung eingeschaltet, die eine große Ähnlichkeit mit den eben besprochenen Endkörperchen aufweist. Auch hier ist keine Aufsplitterung der Nervenfasern zu sehen, sondern sie beschreiben reine Schlingentouren. Anschließend ordnen sich die Fasern wieder zu dem typischen locker zusammengesetzten Nervenstamm und streben unter mehrfacher Aufteilung weiter dem Epithel zu. Die großen Begleitkerne, die dem Nervenstamm in annähernd gleichmäßigem Abstand und meist an dessen

Oberfläche angelagert sind, erscheinen im Bereich dieses Schlingenkörperchens in dessen Zentrum angehäuft, wie das auch bei den Endkörperchen der Fall war.

Zentrale Hornhautzone.

Die für die Versorgung der zentralen Teile des Hornhautepithels bestimmten Nervenfasern verlaufen gewöhnlich im Verbande größerer Nervenstämme derart schräg durch das Hornhautparenchym, daß sie als Schenkel eines sehr spitzen Winkels die vordere Grenzmembran erreichen. Der Zusammenhang der einzelnen Achsenzylinder ist in den größeren Nervenstämmen des Hornhautparenchyms äußerst locker, d. h. sie lassen oft größere Zwischenräume zwischen sich, um sich eine Strecke weiter wieder dichter zusammenzulegen und auch bisweilen sich untereinander zu umwickeln. Der spitzwinklig auf die vordere Grenzmembran zu gerichtete Verlauf wird auch gewöhnlich als Richtung der anschließenden Nervenstrecke, der Rami perforantes, beibehalten (Abb. 6). Es handelt sich hierbei allerdings nur um die verhältnismäßig großen Äste, die nach ihrem Austritt aus der Bowmanschen Membran pinselförmig auseinanderstreben und die in der Literatur mit dem Begriff „Rami perforantes" gemeint sind. Darüber hinaus durchbrechen aber gar nicht mal ganz selten auch kleine Einzelfasern die vordere Grenzschicht, und zwar diese meist rechtwinklig zu ihr. Die eigentlichen Rami perforantes bestehen aus verhältnismäßig vielen, dicht zusammenliegenden Nervenfasern, die sich öfters aus Abzweigungen größerer Hornhautparenchymäste sammeln. Sie zerfallen nach ihrem Austritt aus der Bowmanschen Membran wieder. Es scheint also hier das Prinzip verwirklicht worden zu sein, daß so wenig wie möglich Durchtrittsstellen für Nervenfasern bestehen, um etwa die mechanischen Aufgaben der Bowmanschen Membran nicht zu stören. Wenn man diese Theorie annehmen will, dann muß man aber dazu bemerken, daß sie zumindest sehr schlecht und unvollständig durchgeführt worden ist. Denn erstens findet man in etwa 40% aller echten Rami perforantes Bilder, wie eines davon auf Abb. 7 zu sehen ist. Das in die Grenz-

Abb. 6. Schräg auf die Bowmansche Membran zulaufender Nervenast mit Ramus perforans (1:700).

membran eintretende, manchmal aus mehreren Parenchymästen gesammelte Fibrillenpaket teilt sich sehr bald in 2, 3 oder mehr Äste und verläuft also in mehreren Kanälen, die dicht nebeneinanderliegen und nach außen zu divergieren. Zweitens existieren die kleinen isoliert die vordere Grenzmembran durchbohrenden Fäserchen.

Abb. 7. Pinselförmiger Ramus perforans mit SCHWANNschen Begleitkernen noch während der Verlaufsstrecke durch die BOWMANsche Membran (1:700).

Die oben schon erwähnten großen polymorphen Kerne begleiten die Rami perforantes oft bis zu ihrem Austritt aus der BOWMANschen Membran oder, was ja dasselbe bedeutet, bis zum Eintritt der Fasern in das Epithel.

Alle Nervenfasern, die die vordere Grenzschicht durchbohren, bilden im Bereich der basalen Epithelzellen ein ausgedehntes und so dichtes Geflecht, wie es in der Hornhaut an anderer Stelle nicht mehr vorkommt (Abb. 8). Die Fasern dieses Geflechtes verlaufen oft in den Intercellularspalten, halten diese aber ganz sicher nicht immer ein. Es steht nämlich

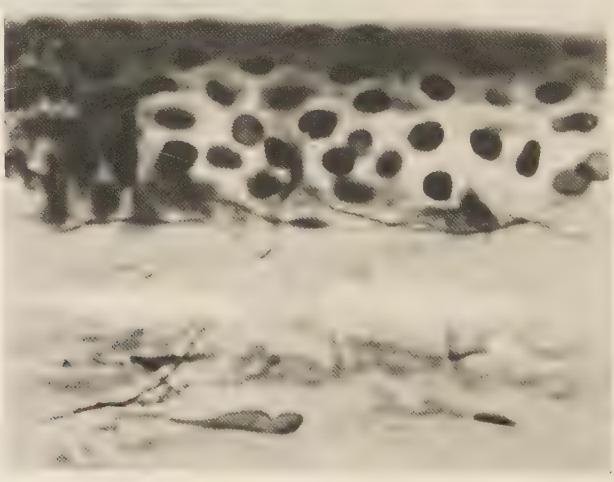


Abb. 8. Basales, intraepitheliales Nervengeflecht (1:800).

ganz außer Zweifel, daß diese Nervenfasern ebensooft das Protoplasma der basalen Epithelzellen durchbohren, um etwa ein Stück weiter wieder zwischen den Zellen zu verlaufen. Die Nervenäste sind nun schon außerordentlich dünn geworden, durchschnittlich 0,4 μ im Durchmesser. Die

Basalzellenschicht hat etwa eine Höhe von 10 μ. Der Kern einer solchen basalen Epithelzelle mißt im Durchschnitt 4 μ im Durchmesser und liegt gewöhnlich exzentrisch in der Zelle nach der Hornhautoberfläche zu. Es bleibt also ein etwa 6 μ breiter kernloser Saum an der Basis des Hornhautepithels, in dem im großen und ganzen dieses basale Geflecht untergebracht ist. Ab und zu kann man allerdings auch Fasern beobachten, die in die 2. oder 3. Zellage hinaufsteigen, um nach einem kurzen Verlauf wieder zum basalen Geflecht zurückkehren.

Alle im Epithel verlaufenden Nervenfasern haben keine Begleitkerne mehr, und auch der in der Hornhautgrundsubstanz auffallende Spaltraum um die Nervenstämme fehlt hier. Die Epithelnerven stehen also offenbar in noch engeren Beziehungen zu dem umgebenden Gewebe, als das in der Grundsubstanz der Fall ist.

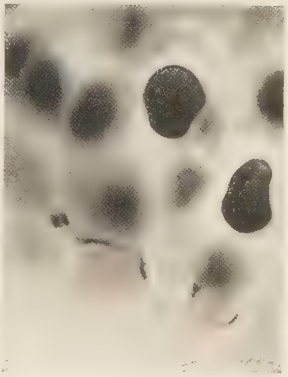


Abb. 9. Intraepitheliale, ganz basal gelegene Endigungsform mit zuführendem Nervenfäserchen (1:1500).

Vom basalen Geflecht zweigen nun wieder feinere Äste ab, die nach dem, was ich sehen konnte, sich nicht weiter aufteilen. Sie haben eine durchschnittliche Dicke von 0,2 μ und sind in der überwiegenden Mehrzahl außerordentlich kurz. Die meisten Äste finden nämlich schon in der basalen oder in der 2. Zellschicht ihr Ende. Abb. 9 und 10 sollen dies veranschaulichen. Ich habe beide aus einer großen Anzahl von ähnlichen Stellen als Beispiel ausgesucht und möchte nun an Hand der Abb. 10 das allen gemeinsame Prinzip erläutern. Der kleine Epithelast zweigt sich in der Ebene des vorhergehenden Schnittes von einem größeren Ast des Basalgeflechtes ab und läuft steil in die Ebene unseres Bildes hinein. Seine erste Strecke liegt deutlich intercellulär. Er durchquert dann eine breitere Lücke (vielleicht Kunstprodukt) und dringt in das Protoplasma einer basalen, in der Mitte etwas eingeschnürten Epithelzelle ein. Hier endet die Faser vorläufig in einem eigenartigen, runden, knopfförmigen Gebilde, das vielleicht mit den Endknöpfchen der älteren Autoren identisch ist. Man kann aber, glaube ich, selbst auf dieser Abbildung sehen, daß es kein homogen schwarz gefärbter Knopf ist, sondern daß die Randzone dieses sehr kleinen Gebildes stärker imprägniert ist als die Mitte. Aus diesem Knöpfchen setzt sich die Faser nun in Richtung auf den Zellkern fort und spaltet sich pinselförmig auf. Die einzelnen Fäserchen legen sich dabei an den Zellkern an. Auf Abb. 10 liegt auch das knopfförmige Gebilde intercellular, und erst die austretende Faser, die auf dem Bild nicht mehr sichtbar ist, dringt dann in das Zellprotoplasma ein. An

anderen Stellen sah ich die aus dem Knöpfchen austretende Faser ohne sich aufzuspalten sich an die Kernmembran anlegen, eine Strecke weit in inniger Verbindung mit dieser weiterlaufen und schließlich die Zelle wieder verlassen, um in einer benachbarten Zelle zu endigen. Das Prinzip ist wohl, soweit ich das sehen konnte, eine Nervenendigung, die mit dem Kern der Epithelzelle in irgendeine Verbindung tritt. Die

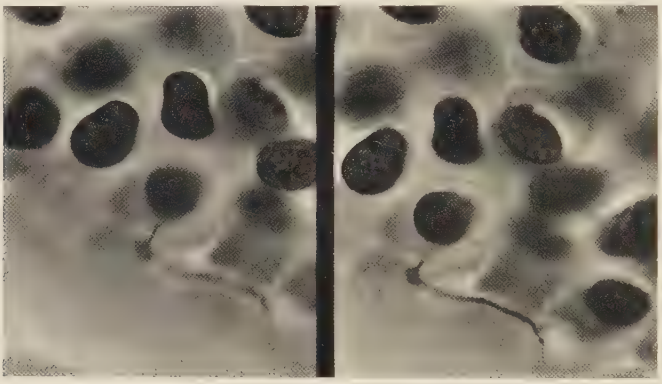


Abb. 10. Ein innerhalb einer Epithelzelle gelegene Nervenendigung in 2 verschiedenen Ebenen (1:1500).

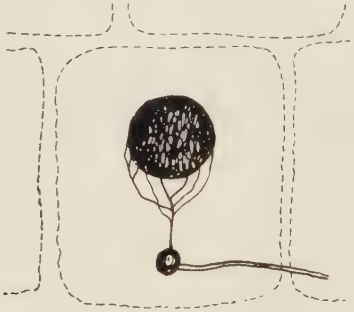


Abb. 10 a. Halbschematische Darstellung des Nervenverlaufes von Abb. 10.

Bedeutung der winzigen, knopfförmigen Gebilde (0,7—1 μ im Durchmesser), die fast regelmäßig zu beobachten sind, bleibt dabei völlig unklar.

Gegenüber dieser Art und Lage der Nervenendigungen im Hornhautepithel sind die Fasern sehr in der Minderheit, die meist in den Intercellularspalten mehrere Epithelschichten durchlaufen, um dann entweder dort oder nach Eindringen in eine Epithelzelle in deren Protoplasma frei zu endigen. Knöpfchengebilde, die den oben beschriebenen ähneln, habe ich in den oberflächlichen Zellagen nicht beobachten können. Eigenartig ist die Nervenendigung, die auf Abb. 7 zu sehen ist. Ein größerer Nervenast, der gerade die vordere Grenzmembran

verlassen hat, endet im Bereich der Basalzellenschicht in einer verhältnismäßig großen Schlinge und einem kolbig verbreiterten Endstück. An der kontinuierlichen Verbindung des Nervenastes mit dem Kolben ist nicht zu zweifeln. Außerdem habe ich in meinen Serien noch mehrere ähnliche Bilder feststellen können, in denen dickere Nervenstämme in Endkolben ausliefen.

Diskussion.

Die unterschiedliche Nervenversorgung der Cornea-Randzone und des Zentrums ist schon so oft besprochen und bestätigt worden, daß ich die Tatsache an sich nicht mehr erörtern möchte. In Einzelheiten gehen dagegen die Literaturmeinungen durchaus nicht immer konform. Dogiel beschrieb wohl als erster den vorherrschenden Nervenendigungstyp der Randzone, die sog. Endknäuel oder Schlingenkörperchen. Die sehr erschöpfenden und genauen Ausführungen Dogiels wurden mehrfach bestätigt und in der Folgezeit von vielen Autoren ohne eingehendere eigene Untersuchungen übernommen. Meine eigenen Beobachtungen bestätigen im großen und ganzen ebenfalls Dogiels Befunde. Allerdings glaube ich, doch folgendes herausstellen zu müssen: Dogiel selber als auch Agabow u. a. beschreiben in den einzelnen Endorganen Aufsplitterungen der eintretenden Nervenfasern in sehr kleine feine Äste. Sie zeigen das auch in ihren Abbildungen, obwohl im Text die Bezeichnung Endknäuel erscheint, die in unserem Sprachgebrauch die Aufwickelung eines unverzweigten Fadens bedeutet. Der Grund dieser Diskrepanz mag vielleicht in einer ungenauen Übersetzung zu suchen sein, oder aber in der Verarbeitung von Einzelschnitten, die ja nur einen kleinen Ausschnitt eines solchen Organs zu Gesicht bringen. Ich konnte jedenfalls an Hand meiner Serienschnitte zeigen, daß es sich wirklich um eine oder auch manchmal 2 Nervenfasern handelt, die sich in den Endorganen um die sehr eigenartigen, als Innenkolbenzellen bezeichneten Zellkerne unverzweigt zu einem Knäuel aufwickeln und an oder in diesen Innenkolbenzellen ihr Ende finden. Weiter beschreibt Dogiel eine meist zweischichtige Kapsel um diese Endkörperchen, eine Beobachtung, die von Agabow und anderen älteren Autoren bestätigt, von den jüngeren allerdings kaum noch erörtert wird. Ich habe eine regelrechte Kapsel auch bei Kontroll-Bindegewebsfärbungen nie sehen können. Dagegen sind die langgestreckten, manchmal polymorphen Schwannschen Kerne regelmäßig auszumachen, die sich meist am Rande der Körperchen anordnen und bisweilen eine solche Kapsel vortäuschen.

Reiser glaubt, die gekapselten Endkörperchen gehörten gar nicht mit zu den eigentlichen Hornhautnerven, sondern seien aus der Conjunctiva eingewanderte Elemente und daher der Conjunctivalinnervation zuzurechnen. Demgegenüber wäre zu betonen, daß ja

sowieso alle Hornhautnerven aus der Conjunctiva oder Sklera stammen, also, wenn man es so ausdrücken will, eingewanderte Nervenelemente sind. Schon Virchow hat die Hornhautnerven als „das Resultat der wiederholten Aufteilung der Ciliarnerven" bezeichnet. Außerdem glaube ich einwandfrei beobachtet zu haben, daß auch Nervenäste, die im Limbusgebiet in Schlingenkörperchen endigten, von den größeren Skleralästen ausgingen. Nach all dem möchte ich die Ansicht für genügend begründet halten, daß die schlingenförmigen Endkörperchen mit zu den typischen Hornhautnervenendigungen gehören, auch wenn man sie nur in einer $2^1/_2$ mm breiten Randzone und nicht im Zentrum der Cornea findet.

Wenden wir uns wieder den zentralen Hornhautpartien zu. Die größeren Nervenäste verlaufen meist in spitzem Winkel auf das Epithel bzw. auf die Bowmansche Membran zu. In ihrem Verlauf werden sie immer von langgestreckten Kernen begleitet, von denen es nach Attias 3 verschiedene Gattungen gibt, die sich in Form und Färbbarkeit unterscheiden. Ich kann dies insofern bestätigen, daß diese Kerne in ihrer Form sehr vielgestaltig sind, glaube aber nicht, daß diese Unterschiede wesentlich sind, d. h., daß diese Kerne Zellen verschiedener Funktion angehören. Ich möchte vielmehr annehmen, daß es sich bei diesen Unterschieden um mehr oder weniger belanglose Varianten handelt und die Kerne wohl alle der Schwannschen Scheide zuzurechnen sind. Attias berichtet weiter, daß die Rami perforantes auf ihrer Verlaufsstrecke durch die Bowmansche Membran nicht mehr von Schwannschem Gewebe umgeben seien bzw. daß an diesen Stellen und während der weiteren sub- und intraepithelialen Ausbreitung der Fasern die begleitenden Kerne fehlten. Dies stimmt mit meinen Beobachtungen nicht ganz überein; denn die Schwannschen Begleitkerne konnte ich auch während ihrer Verlaufsstrecke durch die Bowmansche Membran mehrfach einwandfrei sehen. Abb. 7 zeigt dies, glaubte ich, deutlich. Der Gedanke liegt daher nahe, daß die Nervenfasern auch nach dem Verlust der Markscheide in der Hornhaut solange von der Schwannschen Scheide umgeben werden, bis sie in das Epithel eingedrungen sind bzw. die Bowmansche Membran durchbohrt haben. Dann ist offensichtlich die Schwannsche Scheide unnötig geworden, denn die kleinen Nervenfäserchen verlaufen jetzt im Protoplasma der Epithelzellen.

Hier bilden die Nerven ein mehr oder minder dichtes Geflecht, das von Cohnheim als subepitheliales Geflecht bezeichnet wird. Virchow und Attias lehnen diesen Begriff mit der Begründung ab, daß diese Nervenfasern weder subepithelial liegen, noch ein eigentliches Geflecht bilden. Das erstere stimmt zweifellos wie Boeke, Reiser u. a. einwandfrei darlegen konnten; weshalb aber die erst erwähnten Autoren sich gegen die Bezeichnung „Geflecht" sträuben, kann ich nicht ein-

sehen, denn Geflecht bedeutet ja nicht Anastomosen, wie sie es verstehen wollen, im Sinne von Gefäßanastomosen, sondern bedeutet, daß sich Fasern kreuzen, umwinden und über kürzere Strecken sich aneinanderlegen. Und dies findet doch zweifellos hier statt. Der Begriff basales Geflecht, den Boeke und Reiser benutzen, scheint auch mir der einzig richtige zu sein, vor allem, da auch nach meinen Ergebnissen an dem intraepithelialen Verlauf dieses Nervengeflechtes nicht mehr zu zweifeln ist.

Von diesem Geflecht nun zweigen die Nervenendstrecken ab, die nach Beobachtung fast aller Autoren sich zum größten Teil bis in die peripheren Epithelschichten erstrecken. Die Angabe, ob die Endfäserchen intra- oder intercellulär verlaufen, schwankt in der einschlägigen Literatur, ebenso ist über die Form der Nervenendigungen keine Einigkeit vorhanden. Ja, manche streiten eine spezifische Nervenendigung überhaupt ab, so z. B. Reiser. Boeke beschreibt Endösen und Endreticularen, die in allen Epithelschichten zu finden seien. Praktisch würde jede Epithelzelle von einem Nervenästchen erreicht. Er zeigt auch in schönen Abbildungen den intracellulären Verlauf der Nervenästchen im Hornhautepithel des Baumfalken. Die alte Ansicht von Cohnheim, daß die Nervenfasern frei zwischen den Zellen der oberen Epithelschichten endigen, wird auch von Attias vertreten mit dem Unterschied, daß dieser verschiedenartige freiliegende Endkörperchen beschreibt.

In meinen Präparaten fiel — und das steht im Gegensatz zu den meisten Autoren — auf, daß die aus dem basalen Geflecht austretenden Endfäserchen zum größten Teil schon in den untersten Epithelschichten ihr Ende finden. Nur sehr wenige Fasern steigen dagegen bis zu den peripherstenEpithellagen, oder sogar bis an die Oberfläche empor. Die eigentümlichen und auf Mikrophotographien dargestellten Endkörperchen, die ich oben ausführlich beschrieben habe, konnte ich überhaupt nur in den 4 untersten Epithelschichten beobachten. Der Einwand, daß eine mangelhafte Färbbarkeit der oberflächlichsten Zellschichten diese abweichenden Beobachtungen erklären könnte, ist selbstverständlich nicht stichhaltig zu entkräften. Ich glaube aber, da ich in allen meinen 7 Fällen gleichlautende Ergebnisse gefunden habe, daß es sich um eine Eigentümlichkeit des Hornhautepithels handeln muß, der auch die anderen Autoren bei ihren andersartigen Färbungen unterworfen sein mußten. Es scheint mir nach all den vielen Schnitten, die ich durchgesehen habe, doch wohl so zu sein, daß die basalen 3—4 Zellagen sehr viel dichter nervös versorgt sind als alle darüberliegenden, und daß vor allem diese basalen Zellagen mit spezifischen Endorganen ausgestattet sind, die regelmäßig intracellulär gelegen sind und irgendeine Verbindung mit den Zellkernen aufnehmen.

Zusammenfassung.

Sieben menschliche Hornhäute wurden nach der Ziesmerschen Modifikation der Bodianversilberung behandelt und in Serienschnitte zerlegt. Die Hornhautrandzone und deren Zentrum zeigen 2 ganz verschiedene Nervenendigungstypen. In der etwa $2^1/_2$ mm breiten Randzone beherrschen die schlingenförmigen Endkörperchen das Feld, die aus 1 bzw. 2 unverzweigt aufgewickelten Nervenfasern bestehen. Ihr Verlauf und ihre Lage zum Epithel werden genau geschildert. Die Nervenendigungen der zentralen Hornhautzone liegen zum größten Teil in den basalen Epithelschichten. Die kleinsten Fäserchen endigen hier vorläufig in einem eigenartigen, knopfförmigen Gebilde, das meist schon im Plasma der Epithelzellen gelegen ist. Aus einem solchen Knöpfchen entspringen dann feinste Fasern, die dem Kern zustreben, sich an die Kernmembran anlegen und offenbar mit dieser eine Verbindung eingehen; man kann sie wenigstens von da ab nicht mehr weiter verfolgen. Zum Schluß werden alle Beobachtungen mit der mir erreichbaren einschlägigen Literatur diskutiert.

Literatur.

Arnstein, K.: Sep.-Abdr. aus Arbeiten der Naturforsch.-Ges. a. d. Univ. Kasan, Bd. 20. 1889. — Attias: Graefes Arch. **83**, 207 (1912). — Aurell, G., u. H. Holm Gren: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **50**, 3, 446 (1941). — Bach: Arch. Augenheilk. **33** (1896). — Boeke: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **2** (1925). — Brand, E.: Arch. Augenheilk. **19**, 3 (1888). — Burki, E.: Ann. d'Okul. **180**, 113 (1947).— Dogiel, A. S.: Anat. Anz. **5**, 483 (1890). — Arch. mikrosk. Anat. **37**, 602 (1891). — Egorow, I.: Graefes Arch. **131**, 531 (1934). — Fritz, M. A.: Bull. Soc. belge Ophtalm. **82**, 72 (1945). — Knüsel: Klin. Mbl. Augenheilk. **71**, 234 (1923). — Z. Augenheilk. **50**, 23 (1923); **53**, 191 (1924); **64**, 1 (1928). — Knüsel u. Vonwiller: Z. Augenheilk. **49** (1923). — Kraus, R.: Z. wiss. Mikrosk. **53**, 420 (1937). — Marchesani: Klin. Mbl. Augenheilk. **113**, 3, 295 (1948). — Martinez, R.: Invest. iol. **32**, 75 (1940). — Möllendorf, Wilh. v.: Haut und Sinnesorgane. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, II. Teil Auge. 1936. — Reiser, K. A.: Arch. Augenheilk. **109**, 251 (1935). — Schornstein, Th.: Arch. Augenheilk. **108**, 601 (1934). — Vetter, J.: Graefes Arch. **147**, 189 (1944). — Vogt, A.: Graefes Arch. **101**, 123 (1920); **107**, 196 (1922); **108**, 219 (1922). — Wolff: Arch. mikrosk. Anat. **20**, 373.

Dr. Wolfgang Engelbrecht, Heidelberg,
Anatomisches Institut der Universität.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 79—85 (1953).

Aus dem Nederlandsch Gasthuis voor Ooglijders, Utrecht
(Vorstand: Prof. Dr. H. J. M. Weve).

Die Netzhautperspektive.

Von

G. ten Doesschate.

Die Begründung, warum ich erst heute etwas anläßlich A. Jägers[1] interessanten Aufsatzes über „Die Netzhautperspektive" schreibe, liegt in der Tatsache, daß diese Publikation mir erst jetzt bekannt wurde.

Weil es in dem Schrifttum über die psycho-physiologischen Grundlagen der Perspektive von Mißverständnissen wimmelt, möchte ich hier noch einige Bemerkungen über dieses Thema machen. Das Fundament der mathematischen Perspektive ist sehr einfach; L. B. Alberti war der erste, der es in seinem Buche ‚della Pittura" (1435) beschrieben hat, und, wie Jäger bemerkt, hat A. Dürer durch vier schöne Holzschnitte die Prinzipien der neuen Konstruktionsverfahren anschaulich dargestellt.

Es sei mir erlaubt, die theoretischen Grundlagen hier kurz zu erläutern. Ein Auge O schaut ein aus drei Punkten bestehendes Objekt A, B, C an; auf der Netzhaut entsteht das Bild a, b, c. Zwischen Auge und Objekt wird eine durchsichtige Platte hingestellt. Die Richtungslinien Aa, Bb und Cc durchqueren diese Platte in den Punkten A′, B′, C′. Wenn man diese drei Punkte auf der Platte markiert, erhält man eine Figur, welche man die Zentralperspektive von ABC für das Zentrum O nennt. Das Objekt und seine Perspektive werden auf der Netzhaut *kongruent* abgebildet. Man darf erwarten, daß bei kongruenter Konstellation der Reizpunkte die corticalen Reaktionen des Gehirnes auf diese Reize auch Kongruenz zeigen werden, und daß die psychischen Korrelate auch identisch sein können. Nun hat es sich auch wirklich gezeigt, daß, wenn das Auge sich an der richtigen Stelle (dem Projektionszentrum) befindet, eine perspektivische Darstellung eines Körpers eine räumliche Illusion wecken *kann*, welche genau übereinstimmt mit dem Raumbilde, welche das Objekt selbst verursacht. Ich betone das Wörtchen *kann*, weil, wie es schon Helmholtz mehrfach nachdrücklich gesagt hat, eine bestimmte perspektivische Darstellung nur dann eine richtige räumliche Illusion zu wecken vermag, wenn der Beschauer die Bedeutung der Abbildung verstehen kann; sonst hat er die Wahl aus unendlich vielen Deutungen.

Wie es allgemein bekannt ist, hat man, wenn man von einer perspektivischen Zeichnung einen richtigen Eindruck erhalten will, sich

[1] Jäger, A.: Graefes Arch. **148**, 277 (1948).

zwei Bedingungen zu unterwerfen. Erstens soll man nur mit *einem* Auge die Zeichnung betrachten und zweitens soll das Auge sich an der richtigen Stelle, dem sog. Perspektivitätszentrum, befinden. Wenn man diesen Anforderungen entspricht, kann man einer vollkommenen Täuschung unterliegen und den imaginären Bildraum als ein dreidimensionales Gebilde erleben (vgl. ten Doesschate[1]). Von allen möglichen Zeichensystemen auf flachen Ebenen unterscheidet sich die Zentralperspektive durch ihr Vermögen, eine wirklich adäquate Illusion hervorrufen zu können[2].

Ob der Künstler danach streben soll die Natur getreu abzubilden, darüber kann man lange und heftig streiten. Ich glaube, daß es hier eine Geschmackssache ist. Variis modis bene fit. Vom kunsthistorischen Standpunkte betrachtet sind alle Systeme interessant. Bei der Wertung achtet man nur darauf, wieweit irgendein Künstler in einer bestimmten Richtung fortgeschritten ist. Das weitere gehört der Ästhetik an.

Man hat zentralperspektivische Abbildungen öfters getadelt, weil sie nur unter den zwei obengenannten Bedingungen richtige Impressionen zu geben vermögen. Aber kann man denn von einem flachen Bilde erwarten, daß es in allen Hinsichten mit einem dreidimensionalen Gebilde übereinstimme? „Jedes Bild ist seinem Gegenstande in einer Beziehung ähnlich", sagte Helmholtz[3], und: „es kann ein Zeichensystem mehr oder weniger vollständig und zweckmäßig sein; dadurch wird es leicht oder weniger leicht anzuwenden, genauer in der Bezeichnung oder ungenauer sein, wie wir es an den verschiedenen Sprachen sehen, aber übrigens wird sich jedes mehr oder weniger gut der Sache anbequemen lassen". Man muß die Sprache des Systems nur kennen. Die alten Ägypter haben wahrscheinlich ihre Malweise als eine adäquate Zeichensprache gelesen und verstanden. Obwohl die Zentralperspektive es ermöglicht eine richtige Illusion von Dreidimensionalität zu erlangen, ist es nur wenigen bekannt, wie man sich verhalten muß, damit man dieser Illusion unterliegt. Falls aber der Beschauer sich nicht den zwei

[1] ten Doesschate: On imaginary space etc. Ophthalmologica (Basel) **122**, 46 (1951).

[2] Mehrere Autoren haben behauptet, daß die Zentralperspektive vor allen anderen Konstruktionen den Vorzug hat, weil das normale Bild auf der Netzhaut selbst ein zentralperspektivisches ist. Daß dies nicht genau der Fall ist, hat A. Tschermak (Licht und Farbensinn, in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. XII, S. 850) gezeigt; und wenn man nicht den Knotenpunkt sondern den Drehpunkt des Auges als Perspektivitätszentrum betrachten wollte, hätte man in Rechnung zu setzen, daß Verrijp [Arch. of Ophthalm. **73** (1930)] gezeigt hat, daß es keinen einzelnen Drehpunkt gibt, sondern nur eine durchschnittliche Position einer großen Menge von Punkten. Was aber die Zentralperspektive vor anderen Konstruktionen voraus hat, liegt in der Möglichkeit der Kongruenz der zwei Bilder von Objekt und dessen Abbildung auf der Netzhaut.

[3] Helmholtz: Handbuch der physiologischen Optik, 3. Aufl., Bd. III, S. 22.

obengenannten Bedingungen unterwirft, kann ihm ein vollkommener „trompe-l'oeil" niemals zu scheinbarer Wirklichkeit werden.

So ist es einerlei, welches System man wählen will. Wenn alle Bilder nur nach einem und demselben System angefertigt werden, wird man sich in jedem Falle daran gewöhnen. So haben für uns, die wir an photographische Bilder gewöhnt sind, diese zentralperspektivischen Abbildungen fast nichts Fremdes an sich, obwohl wir sie fast niemals unter den günstigsten Bedingungen — d. h. mit *einem* Auge *im* Perspektivitätszentrum — betrachten und deshalb nur äußerst selten nichtverzeichnete Eindrücke davon bekommen. Daß man im Zeitalter der Renaissance der Zentralperspektive den Vorzug gegeben hat, kam wahrscheinlich daher, daß die älteren Systeme mancherlei Widersinnigkeiten in den Zeichnungen ans Licht brachten. In einem sehr lesenswerten Aufsatze von G. J. Kerns[1] Hand kann man verschiedene ältere Konstruktionen beschrieben finden.

Die sog. Randverzerrungen, welche man an zentralperspektivischen Bildern öfters beobachten kann, sind sehr störend. Deshalb hat man schon relativ früh angefangen, Weitwinkeldarstellungen zu vermeiden. Schon Piero della Francesca hat im 15. Jahrhundert diese Verzerrungen beschrieben. Man hat sich aber, mit wenigen Ausnahmen, an diese Verzeichnungen gewöhnt, obwohl man sie fast immer als Fehler der Darstellung betrachtet. Der Fehler ist aber nicht in dem Bilde, sondern in der ungeschickten Wahl des Beobachtungspunktes und im binocularen Anschauen zu suchen.

Obwohl die Randverzeichnungen einfache Folgen dieses Konstruktionsverfahrens sind, hat man die Ursache für ihre Entstehung mehrfach in der Differenz zwischen den Gestalten einer *ebenen* Zeichenfläche und der *gewölbten* Netzhaut gesucht. Daß dies nicht der Fall ist, hat man schon wieder von Helmholtz lernen können: „Auch halte ich für mein Teil für wahrscheinlich, daß es ganz gleichgültig für das Sehen ist, welche Gestalt, Form und Lage die wirkliche Netzhaut hat, welche Verzerrungen das Bild auf ihr erleidet, wenn es nur überall scharf ausgeprägt ist, und weder die Form der Netzhaut noch die des Bildes im Laufe der Zeit sich merklich verändert. Im natürlichen Bewußtsein des Sehenden existiert die Netzhaut gar nicht" (l. c. III, S. 139).

Wenn man im oben beschriebenen Falle die Netzhaut durch eine Fläche von unregelmäßiger Gestalt ersetzt, wird man sehen, daß auch hier die Netzhautbilder des Objekts und seiner Perspektive Kongruenz zeigen können. Selbst wenn das Auge derart geschaffen wäre, daß die Reihenfolge der Objektpunkte nicht mit der der gereizten Netzhautstellen übereinstimmte, so würden dennoch die Retinabilder des Objekts

[1] Kern, G. J.: Mitteilungen des Kunsthistorischen Instituts in Florenz, Bd. 2, H. 2. 1913.

und seiner Perspektive sich decken können. Auch in diesem Falle wäre es möglich, daß die zwei Bilder identische Hirnprozesse verursachten. Welcher Art die korrespondierenden psychischen Reaktionen in diesem Falle sein würden, wage ich aber nicht zu sagen.

Sich stützend auf die Hypothese, daß zum Entstehen einer tadellosen Abbildung auf einem gewölbten Receptor die Reize von einer ebenso gewölbten Projektionsfläche kommen sollten, haben einige Autoren wirklich vorgeschlagen, die Projektionen auf kugelförmige Oberflächen auszuführen und die in dieser Weise erzielten Darstellungen auf eine ebene Fläche zu transponieren[1]. Der erste Autor, der ein solches Verfahren beschrieb, war ein Italiener, Costa genannt. Warum er diese Methode empfahl, ist mir nicht bekannt (vgl. S. Poudra[2]). Später kam Guido Hauck[3] mit seiner von Jäger beschriebenen Methode. Er betont, daß die hohle Netzhaut eine nichtebene Projektionsfläche fordert. Wenn er an Wundts Aussprache appelliert: „Das Netzhautbild erzeugt durchaus nicht immer Gesichtsvorstellungen, die mit seiner eigenen Form übereinstimmen", dann erzählt er uns nichts, was uns dazu nötigen würde, das System der Zentralperspektive zu verurteilen. Falls eine gerade Linie in der Außenwelt die Anleitung zu einer Perzeption einer gebogenen Linie wird, dann wird auch die geradlinige Perspektive dieser Geraden sich als gekrümmt in der Wahrnehmung zeigen können.

Hauck hat wenig Nachfolge gefunden. Wohl ließ er die positiven Randverzerrungen verschwinden, aber seine Konstruktion bringt negative Randverzeichnung hervor. Weiter wurden in seinen Projektionen fast alle Geraden durch gebogene Linien in der Abbildung repräsentiert. Hauck korrigierte dies nur für vertikale Linien, auf Grund seines „Vertikalitätsbewußtseins".

1929 publizierte F. Stark ein Buch, „Das Netzhautbild" genannt. Auch hier finden wir wieder die gebogene Projektionsebene, aber das Zentrum der Projektion fällt nicht mit dem Krümmungsmittelpunkte der Projektionsfläche zusammen. Über die theoretischen Grundlagen seines Systems braucht man nicht viel zu sagen. Einige Zitate mögen genügen: „Auf die Netzhaut treffen die Sehstrahlen vom jeweiligen Brennpunkt aus überall radial auf", und: „wäre das Auge würfelförmig, so wären naturgemäß die bisherigen zeichnerischen Systeme für die Perspektive diesem Auge entsprechend, konstruiertes und natürliches Sehbild würden

[1] E. Panofsky hat in einem schönen und inhaltreichen Aufsatz, „Die Perspektive als symbolische Form" (Leipzig 1927), die Vermutung ausgesprochen, daß vielleicht schon Vitruv den Gebrauch einer gewölbten Projektionsebene empfohlen hat. H. G. Beijen aber hat, meines Erachtens, die Unrichtigkeit dieser Auffassung bewiesen. (Die antike Zentralperspektive, Jahrb. des Dtsch. Archäol. Inst. 1939.)

[2] Poudra, S.: Histoiere de la Perspective. Paris 1864.

[3] Hauck, G.: Die subjektive Perspektive usw. 1879.

sich decken. Wie im gesamten Kosmos, so zeigt sich auch hier die Kugelform als die wirklich optimale. Und hieraus allein läßt sich schon die Behauptung herleiten, daß es unmöglich ist, eine wahre zeichnerische Perspektive ohne Anwendung einer Kurve herzustellen" (S. 19). In einer ophthalmologischen Zeitschrift braucht man wohl nichts Weiteres hierüber zu sagen.

Starks Methode hat aber bei Architekten ziemlich viel Erfolg gehabt. Sie ermöglicht das Zeichnen von Weitwinkeldarstellungen. Die Konstruktionen machen, wenn man nicht daran gewöhnt ist, einen unsteten Eindruck, aber, wie schon gesagt, wenn jedermann dieses System adoptierte, würde man sich rasch daran gewöhnen können. Nur fehlt dieser Methode die Möglichkeit einen vollkommen naturgetreuen Raumeindruck hervorzurufen, so wie dies durch die Zentralperspektive zu erreichen ist. Die theoretischen Grundlagen Starks sind aber ganz falsch.

Auf eine Stelle in Jägers Aufsatz möchte ich näher eingehen. Auf S. 280 lesen wir: „In der Regel betrachtet man einen Gegenstand aus größerer Entfernung, sein Bild hingegen aus der Nähe, etwa 30 cm oder etwas mehr". Man bekommt hier den Eindruck, als ob der Autor glaubt, daß wir gewöhnlich Abbildungen in zu geringer Entfernung betrachten. Es ist aber eine bekannte Tatsache, daß wir im allgemeinen photographische Bilder deshalb als verzeichnet empfinden, weil wir die Bilder *zu weit* von unseren Augen *entfernt* halten. Um einen richtigen Eindruck einer Photographie zu bekommen, soll man für das Auge eine Entfernung wählen, welche mit der Distanz zwischen optischem Zentrum der Kameralinse und der photographischen Platte genau übereinstimmt. Dann erst befindet sich das Sehorgan im Perspektivitätszentrum. Nun ist die Länge des Apparates gewöhnlich viel geringer als 30 cm und deshalb hält man — vor allem wenn man presbyop ist — die Bilder zu weit von den Augen entfernt. Deshalb wurde schon vor vielen Jahren die Zeißsche Verantlupe konstruiert. Diese erlaubt es, das Auge dem Bilde anzunähern und dennoch scharfe Bilder davon zu bekommen. Außerdem hat man hier den Vorteil, daß man nur *ein* Auge gebraucht und dadurch eine Folge des binocularen Sehens — nämlich daß man alles Dargestellte in gleicher Entfernung lokalisiert — aufgehoben wird.

Nun ist unsere Wahrnehmungsgenauigkeit im allgemeinen nicht so entwickelt, daß man beim Wählen des richtigen Punktes zum Bekommen eines naturgetreuen Eindrucks, an einen mathematischen Punkt gebunden ist. Es gibt immer einen gewissen Spielraum, dessen Dimension wächst mit der wahren Distanz der Konstruktion. So hat man bei größeren Gemälden eine gewisse Freiheit in der Wahl. Diese Freiheit wird endlich so groß, daß die Dimension des Spielraums größer ist als die Pupillardistanz und daß die binoculare Parallaxe keinen störenden

Einfluß mehr ausüben kann. Weiter helfen die anderen Generatoren des Tiefensehens (Luftperspektive, Schattenverteilung, Überschneidung, Sehgröße usw.) eine gute Illusion zu erreichen.

Vollständigkeitshalber möchte ich noch auf eine andere Frage hinweisen. Panofsky (l. c. S. 261) schreibt: „Von dieser Struktur des psycho-physiologischen Raumes abstrahiert die exakt-perspektivische Konstruktion grundsätzlich: es ist nicht nur ihr Ergebnis, sondern gerade ihre Bestimmung, jene Homogeneität und Unendlichkeit, von der das unmittelbare *Erlebnis* des Raumes nichts weiß, in der *Darstellung* desselben zu verwirklichen — den psycho-physiologischen Raum gleichsam in den mathematischen umzuwandeln." Es scheint mir, daß hier ein Mißverständnis vorliegt. Wenn das Auge zweimal in derselben Weise gereizt wird, das erste Mal von einem dreidimensionalen Objekte, das zweite Mal von dessen Abbildung, so darf man in beiden Fällen analoge psychische Reaktionen erwarten. Ob das Bild, das man mit dem Auge wahrnimmt, euclidisch oder nichteuclidisch ist, ist in dieser Hinsicht unwichtig.

Zum Schlusse noch einige Bemerkungen über die „Kurvaturen des dorischen Styls". Hauck spricht nur von horizontalen Kurvaturen an dorischen Tempeln. Wären wirklich augenfällige perspektivische Verzerrungen der Anlaß, welcher dieses eigenartige Stilmerkmal hervorgebracht hätte, so könnte man doch auch vertikale Kurvaturen erwarten. Hauck glaubt, daß sich hier das schon genannte Vertikalitätsbewußtsein zeigt.

Aber was weiß man von den künstlerischen Trieben der alten Baumeister? Das, was Vitruv uns erzählt, ist einige Jahrhunderte nach dem Tode dieser Künstler geschrieben. Nun kann man leicht sagen: „Die Tempel zeigen gebogene Umrisse und die Netzhaut ist auch gebogen, also besteht ein Zusammenhang zwischen diesen zwei Arten von Krümmung." Dies aber ist ein Analogieschluß mit einem mittelalterlichen Beigeschmack.

Es gibt beim Sehen noch verschiedene andere Arten von scheinbarer Krümmung. Man braucht nur zu denken an Phänomene, welche auf Schrumpfung des Sehfeldes beruhen und an die Erscheinungen, welche man beobachten kann, wenn man sich mit dem Dondersschen Gesetze der Augenbewegungen beschäftigt. Im weiteren ist da die Frage, welche, soweit mir bekannt ist, zum ersten Male von Prof. W. Schickhardt aus Tübingen in einem Büchlein, „Liechtkugel" (1626), gestellt wurde und welche später (1838) von Hoffer[1] zur Sprache gebracht wurde. Dieser Autor machte die Beobachtung, daß jede lange Fassade, wenn man vor der Mitte steht und nach den beiden Endpunkten sieht, nach diesen hin

[1] Hoffer: Das Parthenon usw. Försters Allgemeine Bauzeitung, Bd. III, S. 249 u. 371.

niedriger zu werden scheint, und zwar um so mehr, je länger dieselbe ist. Wenn man den Blick langsam von rechts nach links gleiten läßt, bekommt man den Eindruck, als seien die langen horizontalen Geraden krumm. Früher habe ich schon darauf hingewiesen, daß man hier den Eindruck einer Cosinuslinie bekommt[1]. Ein klassischer Baumeister, Philo, hat in seinem Buche „De telorum constructione" darauf aufmerksam gemacht, daß man Objekte, welche an allen Stellen gleich breit sind, infolge von Entfernungsdifferenzen so sehen kann, als ob sie sich verjüngen. Sehr bekannt sind auch die zuerst von Bouguer beschriebenen scheinbaren Kurvaturen, welche auf Unterschätzung von Distanzen beruhen.

Wenn man weiß, daß es so viele Arten von scheinbaren Kurvaturen gibt, warum wählt man dann gerade die Netzhautwölbung als erklärendes Motiv heraus?

Und überhaupt — warum an einen Zusammenhang zwischen scheinbaren Krümmungen und einem klassischen Stilmerkmal denken? Es gibt in den Seelen unserer zeitgenössischen Künstler schon so viele Regungen, welche wir Laien nicht verstehen, daß es mir nicht möglich scheint, die Triebfeder der alten Architekten kennenzulernen. Man könnte mit ebensoviel Recht sagen, daß sich hier eine verfrühte Ahnung von Barocktendenzen zeigt.

Auch wenn man jetzt die klassischen Denkmäler bewundert, so hat diese Bewunderung eine andere psychische Unterlage als die der Zeitgenossen der alten Künstler.

Und, wenn wirklich diese Kurvaturen mit perspektivischer Bildverzerrung zusammenhingen, warum sollte dann an einem Gebäude eine bestimmte Linie *nach oben konkav* und an einem anderen Gebäude die korrespondierende Linie *nach unten konkav* sein?

Warum sollte R. Carpenter[2] nicht Recht haben, wenn er sagt: „Rather it appears that the builders deliberately sought to temper the mathematically correct by slight departures from the *true* measurement, even carrying this ideal so far that they left no straight line straight nor any equal spacing equal?"

Ich glaube, daß man hier am besten sagt: „Ignoramus".

[1] ten Doesschate: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **91**, Nr 40 (1947).

[2] Carpenter, R.: The esthetic basis of Greek Art, S. 194. 1921.

Dr. G. ten Doesschate, Utrecht (Holland,) Catharynesingel 53.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 86—95 (1953).

Aus der Akademie-Augenklinik Düsseldorf (Direktor: Prof. Dr. Custodis).

Aderhautfunktion und Primärglaukom.

Von

Siegfried Niedermeier.

Mit 1 Textabbildung.

Während sich die Ophthalmologie bereits vor Jahrzehnten in bezug auf die Histologie der Aderhaut Klarheit geschaffen hatte, konnten ihre funktionellen Mechanismen erst in den letzten Jahren einer Klärung nähergebracht werden. Da wir glauben, daß sich auf der Ebene unserer heutigen Kenntnisse in Verbindung mit eigenen experimentellen Befunden eine neue Betrachtungsweise der Entstehungsursache des primären Glaukoms diskutieren läßt, soll zu dem Fragenkomplex „Aderhautfunktion und Primärglaukom" Stellung genommen werden. Die Aderhaut erfüllt im Auge zwei große Aufgaben. Sie hat als einziges Gewebe im Organismus andere nicht mit ihr direkt in Zusammenhang stehende Gewebe, das Pigmentepithel und das erste Neuron der Netzhaut zu ernähren. Ihre Bedeutung für die intraoculare Druckregulierung soll einer näheren Betrachtung unterzogen werden, wobei wir uns zunächst den anatomischen Gesetzen widmen wollen, welche zugleich den ersten Faktor des Funktionskomplexes der Augeninnendrucksteuerung bilden.

Jedem Organ kommt bekanntlich eine besondere Architektur des Gefäßsystems und des Capillarnetzes zu, desgleichen Struktureigentümlichkeiten der nervösen Zentren mit Verschiedenheiten in der Art des Funktionierens und der Erregbarkeit, woraus sich spezifische Reizungsfolgen am Organ selbst ergeben. So entfällt z. B. die Accessoria bei den Blut- und Lymphgefäßen elastische und muskulöse Elemente, oft in großer Zahl und immer in feinster, der lokalen Aufgabe und dem Dienst des ganzen Zirkulationsapparates genau angepaßter Verteilung. Bei vielen Arterien sind die ineinandergebauten beiden Gerüstwerke aus elastischer und muskulöser Substanz ziemlich gleich verteilt. In anderen wiegt entweder die eine oder andere Komponente vor, so daß man von einem elastischen und muskulösen Typus spricht. So wissen wir heute um das muskulär Betonte der Aderhautgefäße im Vergleich zum elastischen Typ der Retinagefäße. Vorwiegend muskulös sind die Arterien in Organen, welche sehr wechselnd gefüllt sind (Darm, Harnblase, Uterus), oder welche wie die Extremitätenarterien zwischen sich kontrahierenden Muskeln eingepfercht liegen. Man kann daraus schließen, daß die

Muscularis außer den Aufgaben, welche sie mit der Elastica gleich-sinnig besorgt, speziellere örtliche Leistungen vollbringen kann.

Die Bedeutung des muskulären Typs der Chorioideagefäße wird verständlich, wenn man sich ihre Umgebung und die in dieser liegenden Aufgabe vor Augen hält. Als das wesentliche Bauprinzip des Aderhautstromas erweist sich nach Kokott ein Schwammwerk von aus kollagenen und elastischen Fasern gebildeten Lamellen, die mit der Lamina elastica chorioidae zusammenhängen, durchweg von vorne nach hinten ziehen und sich unter spitzem Winkel überkreuzen. In diesem Schwammwerk erscheinen die Gefäße wie aufgehängt. Während die Aderhaut an sich das Bestreben hat, sich zusammenzuziehen, hat der Ciliarmuskel die Tendenz, das Ganze in Spannung zu halten. Diese retraktive Eigenschaft der elastischen Aderhaut läßt sich an frischen normalen Leichenaugen nach Freilegung der Chorioidea gut an der Spaltlampe beobachten, während sie bei Glaukomaugen nicht zu finden ist, worauf wir noch zurückkommen. Daß die Aderhaut, dieser gefäßreiche und flächenhaft ausgebreitete Schwamm mit elastischen Eigenschaften, der durch den gefedert ansetzenden meridionalen Anteil des Ciliarmuskels gespannt wird, sich tatsächlich bewegt, läßt sich mittels einer am Äquator eingestochenen Nadel beweisen, wie es zuerst von Völker und Jensen gezeigt werden konnte. Die Akkommodationsbewegung ruft eine Anspannung des Aderhautgefäßpolsters hervor, die in ihrer Wiederholung einer melkenden Bewegung gleicht, welche den Blutstrom in den Capillaren zu beschleunigen vermag. Eine Anspannung des Tensor chorioideae bedeutet zugleich für die außerhalb des Schwammes liegenden großen Abflußvenen Streckung und Öffnung des Gefäßlumens, welche im normalen Auge zunächst nur von relativer Bedeutung erscheint, da hier durch die Unterhaltung eines bestimmten Aderhauttonus konstante Volumenverhältnisse gewährleistet werden.

Die Bedeutung des Aderhautgefäßschwammes für die intraoculare Druckregulierung wurde schon sehr früh vor allem von Wessely erkannt. Über das Aderhautvolumen, das ja im Vergleich zu dem Blutgehalt der Netzhautgefäße sehr groß ist, stellte Evans vergleichende Untersuchungen an, indem er Augen im Tierversuch enucleierte, nachdem er vorher alle Gefäße gekautert und unterbunden hatte. Im Vergleich zu normalen Leichenaugen war die Chorioidea fast 50% dicker und muß es im lebenden Auge noch mehr sein. Die Bedeutung dieses Gefäßsystems bei der Aufrechterhaltung normaler intraokularer Druckverhältnisse liegt auf der Hand. Eine gewisse Parallelität von Augendruck und Blutdruck wurde zuerst von Wessely und Leber beschrieben. Wie gorß die Bedeutung der Blutfülle der Uvea für den intraocularen Druck ist, zeigt heute am besten der schnelle Tensionsabfall bei Senkung des Blutdruckes mittels Ganglienblockade. Wenn Thiel hierbei nicht so

sehr an die blutdrucksenkende Wirkung des Pendiomids als Ursache des Absinkens des Augeninnendruckes glauben möchte, so zeigt doch folgender Versuch deutlich einen solchen Zusammenhang. Es ist bekannt, daß sich die Wirkung von Noradrenalin um ein Vielfaches steigert, wenn gleichzeitig ein Ganglienblocker, z. B. Pendiomid, gegeben wird. So schnell bei einem Glaukom Blutdruck und erhöhter Augendruck unter intravenöser Verabreichung von Pendiomid absinken, genau so schnell läßt sich bei vorsichtiger Zugabe von Spuren von Noradrenalin ein gleichzeitiger Wiederanstieg von Blut- *und* Augendruck erzielen. Die Tatsache, daß in manchen Fällen von Glaukom eine retrobulbäre Injektion von Pendiomid auch einmal ohne Blutdrucksenkung einen intraocularen Tensionsabfall herbeiführt, möchten wir mehr im Sinne einer peripheren Reizschwellensenkung nach Blockade des Ganglion ciliare deuten. Diese Annahme wird vielleicht verständlicher, wenn man die noch folgenden experimentellen Befunde einer peripheren intraocularen Drucksteuerung berücksichtigt.

Bei normalen Augen und bei mit Mioticis eingestellten Glaukomen bleibt unter obigen Versuchsbedingungen (Pendiomid und Noradrenalin) der Augeninnendruck trotz weiteren Anstiegs des Blutdrucks an einer gewissen im physiologischen Bereich liegenden Grenze stehen. Bei entsprechender Lagerung des Patienten — abwechselnd Kopfhoch- und Kopftieflagerung, was wir selbstverständlich bei älteren Patienten und Arteriosklerotikern unterließen — zeigt sich in eindeutiger Weise eine weitgehende Parallelität zwischen Blut- und Augeninnendruck.

Die intraoculare Druckregulierung im Sinne einer Stabilisierung der Trophik der Gewebe im Augeninnern untersteht mehreren Faktoren: neben der funktionellen Aderhautstruktur findet sich eine periphere und eine zentrale Steuerung. Im folgenden Abschnitt möchten wir uns vor allem der *peripheren Augeninnendrucksteuerung* widmen, nachdem anatomische Sicherungen oben dargelegt wurden.

Meesmann fand am Katzenauge nicht nur eine Kontraktion des Ciliarmuskels durch Pilocarpin, sondern auch zu gleicher Zeit eine Erhöhung der Blutumlaufzeit in der Aderhaut. Kadlicky zeigte, daß Pilocarpin im normalen Menschenauge eine Vergrößerung der pulssynchronen Schwankungen des Zeigers am Schiötzschen Tonometer herbeiführt. Im normalen Auge wird nach Einträufeln von Pilocarpin das mit jedem Pulsschlag ins Auge geworfene Blutvolumen vergrößert. Daß es hierbei zu keiner größeren Steigerung des intraocularen Druckes kommt, hat seinen Grund in der durch Pilocarpin gleichzeitig erzeugten Anspannung des Tensor chorioideae und dem damit erleichterten Blutabfluß aus den großen Aderhautvenen. Wir haben uns diesen Vorgang im Experiment am Albinokaninchen- und Katzenauge mittels folgender Vorrichtung anschaulich gemacht.

Um jegliche Bewegung des Versuchstieres auszuschalten, wird es festgeschnallt. Unter Psicainbetäubung wird dicht hinter dem Ciliarkörper mittels Lanze unter Belassen einer ganz dünnen Schicht ein Sklerafenster von 1,5 mm Breite und 3 mm Länge präpariert. Bei Verletzung eines Gefäßes oder Perforation muß der Versuch abgebrochen werden. Nach dem in Abb. 1 gezeigten Bild wird im hinteren Drittel des Sklerafensters eine dünne Silbernadel 2 mm tief eingestochen. An der aufgezeichneten Skala macht sich nun die Wirkung von Pilocarpin (2%) infolge Anspannung des meridionalen Teils des Ciliarmuskels insofern erkenntlich, als der Zeiger nach 10 min langsam nach hinten wandert. Hinter dem Äquator des Augapfels, d. h. wenn wir dort ein Sklerafenster anlegten, bleibt beschriebenes Phänomen aus. Dieser Befund entspricht den anatomischen Verhältnissen: Ende der elastischen Fasern der Aderhaut. Im normalen Auge bezweckt die Anspannung des Tensors chorioideae nach Thiel vor allem Strekkung der großen Abflußvenen und erleichterten Blutabfluß, womit zugleich eine bessere Durchblutung der Aderhaut erzielt wird. Der Netzhaut werden durch diesen Vorgang zugleich größere Erschütterungen erspart, wie sie sonst mit einer gesteigerten Durchblutung einhergehen würden.

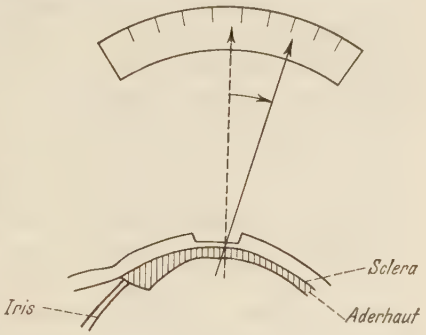


Abb. 1. Anspannung des Tensor chorioideae im Tierversuch.

Bei unseren weiteren Überlegungen gingen wir von der Frage aus, unter welchen Bedingungen obiger Mechanismus im Auge in Tätigkeit gesetzt wird. Wenn wir den Augeninnendruck unter obigen Versuchsbedingungen mittels intravitaler Injektion einer bestimmten kleinen Menge (0,05—0,1 cm^3) einer physiologischen Kochsalzlösung erhöhten, so zeigte der Zeiger bereits nach Ende der Injektion eine innerhalb der nächsten Minuten fortschreitende Bewegung im Sinne einer Anspannung des Tensor chorioidae. Wurde vorher Atropin getropft, und zwar mehrfach, da ein Tropfen bei einem Kaninchen bekanntlich nicht ausreicht, so blieb nicht nur der beschriebene Effekt aus, sondern auch der Zeitraum der nach der Injektion einsetzenden Senkung des Augeninnendruckes zum Ausgangswert war deutlich verlängert. Einen weiteren Versuch machten wir durch Anlegen einer Halsmanschette und Stauung und sahen, daß auch hier unter normalen Versuchsbedingungen der Tensor chorioideae angespannt wird, was nach Atropinisierung nicht der Fall war. Wenn wir unter Atropin bei einer experimentellen Blutrückflußstauung bei normalen Menschenaugen und im Tierversuch nach

Ausschaltung der peripheren vegetativen Augeninnendrucksteuerung keine pathologischen Druckwerte finden, so liegt die Ursache hierfür in der anatomischen Sicherung der elastischen Aderhautstruktur. Parasympathicuslähmung als auch sympathisch ausgelöster antagonistischer elastischer Gegenzug der Aderhaut bedingen unter normalen Verhältnissen eine Sperre gegenüber einer Volumenzunahme der Chorioidea. Wir finden also unter Atropin noch eine anatomisch gesicherte passive „Sperre" gegenüber einer Augeninnendrucksteigerung, welche im menschlichen Organismus durch allgemeine vegetative Reaktionen ausgelöst werden kann, während im nichtatropinisierten Auge ein zusätzlicher aktiver vegetativ gesteuerter peripherer Regulationsmechanismus im Sinne einer Anspannung des Tensor chorioideae ausgelöst wird.

Selbstverständlich spielen bei experimenteller Augeninnendruckerhöhung auch andere Faktoren eine wichtige Rolle. Mechanische Auspressung, neurovasculäre Reize (die Netzhautgefäße zeigen im Gegensatz zu den Aderhautgefäßen deutliche Engerstellung!) und eine mittels Cystein (s. früher beschriebene Versuche!) nachweisbare Permeabilitätserhöhung der Kammerwasserschranke und damit auch vermehrte Resorption dürfen nicht übersehen werden.

Eine weitere Frage war für uns der Abtransport der injizierten Flüssigkeit. Am Albinokaninchenauge läßt sich dieser Vorgang gut beobachten, wenn man an Stelle der physiologischen Kochsalzlösung 0,05 cm^3 einer Evans-Blau-Lösung intravital injiziert. Sowohl im atropinisierten als auch im nichtatropinisierten Auge vergeht ein Zeitraum von 30—45 min, ehe sich der Farbstoff im Glaskörper zu verteilen beginnt. Lange vor dieser Zeit sinkt der erhöhte Augeninnendruck wieder ab. Neben oben bereits erwähnten Faktoren sinkt der experimentell auf die geschilderte Weise erhöhte Augeninnendruck vor allem auf Grund eines vegetativen, vorwiegend parasympathischen Reflexes sehr schnell ab. Letzterer führt nicht nur zur Anspannung des Tensor chorioideae, sondern bewirkt auch einen schnelleren Kammerwasserabfluß.

Die Farbstoffinjektion in den Glaskörper zeigt zugleich als Nebenbefund, wie langsam Medikamente nach Injektion in den Glaskörper an den Ort ihrer Wirkungsstätte kommen. Wenn man ein solches Auge nach 3 Wochen enucleiert, so finden sich im Ciliarkörper Tausende kleinster Farbstoffmoleküle, welche den Strahlenkörper in eindrucksvoller Weise (beim Albino!) färben und zugleich den Weg des Abtransportes aus dem Glaskörper markieren. Auch die Iris zeigt nach diesem Zeitraum noch deutliche Blauverfärbung.

Wenn wir zu unserem experimentellen Ergebnis zurückkehren, so sehen wir im Ciliarkörper ein autonomes, druckregulierendes peripheres Zentrum vor uns. Die anatomische Grundlage hierfür bilden die im

Ciliarkörper eingestreuten Ganglienzellenhaufen mit ihren von Lauber beschriebenen Endorganen. Die reichliche Versorgung der Aderhautgefäße mit Nerven dürfte mehr der Übertragung von Reizreflexen zum Ciliarkörper als einer Eigensteuerung der Gefäße selbst dienen; denn wir wissen ja andererseits, wie gering die Aderhautgefäße — wie alle überwiegend venösen Systeme im Organismus — medikamentös zu beeinflussen sind. Vor allem Zwiauer konnte das im Gegensatz zu den Netzhautgefäßen passive Verhalten der Aderhautgefäße experimentell aufzeigen. Diese Einrichtung ist sehr sinnvoll und verhindert Schwankungen des Augeninnendruckes bei Einwirkung verschiedenster Reize. Die Aderhautgefäße unterstehen insgesamt dem funktionellen Aderhautciliarmuskelsystem. Die Anspannung des Tensor chorioideae bei Steigerung des Augeninnendruckes im normalen Auge dürfte *mit* ein Grund für die Beobachtung von Zwiauer sein, daß bei experimenteller Augeninnendrucksteigerung die Aderhautgefäße länger als die Netzhautgefäße durchblutet bleiben.

Eine *zentrale* Steuerung des Augeninnendrucks dürfte nur solange möglich sein, wie der periphere Regulationsmechanismus noch funktionstüchtig ist. Wenn wir nach experimenteller Tensionssteigerung, und zwar nur über ein gewisses Maß hinaus ein Abfallen des Blutadrenalinspiegels als Folge eines weitergeleiteten vegetativen Reflexes feststellen konnten, so sehen wir in diesem Moment ein Beispiel einer zentralen Hilfseinschaltung. Als okulokardialer Reflex ist dieses Phänomen allgemein bekannt und tritt erst bei pathologischer Drucksteigerung auf. Kleine Augeninnendrucksteigerungen werden lokal auf parasympathischem Weg aufgefangen und ausgeglichen. Die Ursache für diese Feststellung, daß nämlich hier wie in anderen Organen die parasympathisch innervierten Funktionen sich mehr in Form lokalisierter Wirkungen und Reflexmechanismen äußern, während für den Sympathicus weitreichende, ausstrahlende Wirkungen, Irridationseffekte charakteristisch sind, liegt im anatomischen Aufbau begründet.

Wenn wir nun von diesen Überlegungen und Feststellungen aus auf das *Primärglaukom* übergehen, so fällt zunächst die Tatsache auf, daß die Aderhaut histologisch wenig bietet. Wir dürfen hierbei aber nicht übersehen, daß ein nur gering vergrößertes Aderhautgefäßvolumen kaum am enucleierten Auge nachzuweisen ist und wir andererseits nur Altersveränderungen vor uns haben. Daß das Aderhautvolumen mehr oder weniger pathologisch vergrößert sein kann, was immer vom allgemeinen Zustand der Gefäßwände abhängig sein wird, zeigt nicht nur die ausgeprägte schnelle Drucksenkung nach Anspannung und Auspressung der Aderhaut durch ein wirksames Mioticum, sondern auch das Beispiel eines von Schieck anläßlich eines akuten Glaukomanfalles enucleierten Auges: während die großen intraocularen Abflußvenen eng

und blutleer waren, fand sich eine Überfüllung des Aderhautgefäßsystems mit weiten Gefäßen. Im zweiten Stadium des Glaukoms dagegen finden sklerotische sekundäre Prozesse ein zunehmendes Gebiet.

Mit Recht nimmt man heute immer mehr als Ursache des primären Glaukoms eine lokale vegetative Minderfunktion an, wobei unser heutiges Wissen um die enge Wechselwirkung zwischen motorischer und tonischer Funktion und der trophischen andererseits Berücksichtigung findet. Im Rahmen dieses Circulus vitiosius liegt eine Erhöhung der Reizschwelle im Ciliarkörper-Aderhautsystem gegenüber auftretenden Druckschwankungen im Auge. Wenn wir nicht selten bei Glaukomen bei zusätzlicher Druckerhöhung (Gewicht, Massage) einen Tensionsabfall sehen, so möchten wir weniger hierfür das mechanische Moment einer Auspressung von Flüssigkeit als den zusätzlichen Reizfaktor werten, welcher einen parasympathischen Effekt auslösen kann. Wir können ja auch manchmal beim Labilitätstest, vor allem bei mit Pilocarpin aktiviertem Druckregulationsmechanismus beim Glaukom eine zusätzliche Tensionserniedrigung feststellen. Atropin führt andererseits zu völligem Tonusverlust und angesichts des von STRAUB bei Glaukom gezeigten Elastizitätsverlustes der Aderhaut und des damit fehlenden antagonistischen Gegenzuges zu einer Stauung im Aderhautgefäßsystem, welche je nach dem Zustand der Gefäßwand (tonisch oder starr) von einer Volumenzunahme begleitet sein kann. Daß eine solche Stauung beim Glaukom von primärer Bedeutung ist und der Augeninnendruck infolge dieser über normale Werte anzusteigen beginnt, soll folgender mittels Blutfärbung gewonnene Befund zeigen.

Wir konnten aus einer größeren Patientenzahl 5 Fälle von Glaucoma simplex auswählen, welche nicht nur das Bild eines sehr pigmentarmen Fundus und damit guter Einsicht der Aderhautgefäße boten, sondern auch klare brechende Medien aufwiesen. Um klare Vergleichsverhältnisse zu haben, muß man die Studien ZWIAUERS über die Durchblutung der Aderhaut und Netzhaut bei verschiedenen Druckwerten wiederholt haben. Wir fanden, daß nach Homatropinisierung von Glaukomaugen (mit Tensionswerten zwischen 19—26 mm Hg) ein injizierter Farbstoff — man wählt am besten 10 cm^3 der untoxischen Lösung von Evans-Blau — zunächst eine langsamere Durchblutung der Aderhaut nach ungefähr 30—45 min feststellbar ist, während der Augeninnendruck sich erst in der Folgezeit über die Norm hinaus zu erhöhen beginnt. Die Aderhaut kann eine Durchblutungsgröße zeigen, welche einem Tensionswert um 50—60 mm Hg entspricht, während das Tonometer noch 26—30 mm Hg anzeigt. Wir haben also zunächst die Stauung im Bereich der Aderhautgefäße vor uns, welche dann sekundär auch den Augeninnendruck erhöht, und zwar, wie wir feststellen konnten, nach einer gewissen Latenz in sehr schneller Folge. Die Methode ist relativ grob und wir können mit ihr

nur große Abstufungen messen. Bei einem Arteriosklerotiker sahen wir aber andererseits nach einem Zeitraum von 90 min nach Homatropin (bei sicherem Glaukom) bei keiner deutlich werdenden Blutstauung in der Chorioidea auch nur einen Tensionsanstieg von 22 auf 30 mm Hg.

Wenn wir bei unseren Ausführungen das vegetative System mehr in Beziehung mit dem Parasympathicus als dem Sympathicus erwähnten, so soll das nicht heißen, daß letzterer geringere Bedeutung hat. Der Synergismus beider Systeme ist wohl keiner Fachrichtung so offenbar wie dem Ophthalmologen durch das Beispiel der Pupillenreaktionen. Der Parasympathicus spielt, wie die Regulation der Aderhautdurchblutung zeigt, nur eine offenkundigere Rolle. Dem Sympathicus möchten wir mehr die Aufgabe der Reizübertragungsrolle im gemeinsamen ortoparasympathischen Zusammenspiel geben. Als Beweis für die Bedeutung einer lokalen vegetativen Minderfunktion für die Glaukomgenese fand Löwenstein Störungen der sympathischen Anteile der Pupillenreaktionen beim Glaucoma simplex, ja sogar im zweiten, klinisch noch gesunden Auge. Nicht unbekannt ist in dieser Beziehung ferner die Beobachtung, daß Parasympathicomimetica bei beginnendem Glaukom in einer Dosierung wirksam sind, welche im normalen Auge noch keine Miosis auslöst.

Beim Primärglaukom wird eine Zeitlang durch Anspannung des Tensor chorioideae auf gezeigtem vegetativen Weg der Augeninnendruck mehr oder weniger gut *noch* reguliert. Wird in diesem Stadium, das wir als Kompensationsstadium bezeichnen möchten, der Ciliarmuskel gelähmt, so folgt ein Tensionsanstieg bis weit über die Grenzen der Norm, falls nicht eine Gefäßsklerose gewisse Grenzen setzt. In jeder Praxis finden sich Glaukome dieser Art. Wenn die Annahme des Bestehens eines Kompensationsstadiums bei gewissen Glaukomformen richtig sein soll, so müßte bei hyperopen Augen angesichts der dabei vor allem von Salzmann nachgewiesenen schwach angelegten meridionalen Portion des Ciliarmuskels das Kompensationsstadium fehlen oder nur kurze Zeit dauern. Thiel zeigte auf Grund einer Statistik, daß dies tatsächlich der Fall ist: Glaukomkranke mit einer Hyperopie von mehr als 4 dptr. erkranken durchschnittlich 10 Jahre früher als Emmetrope oder Myope. Von Momenten wie z. B. der Beschaffenheit des allgemeinen Gefäßsystems im Organismus oder der allgemeinen vegetativen Reaktionslage hängen gewisse Glaukomformen, nicht aber das Glaukom als solches ab. Weinstein fand, daß die Gefäßwand des inflammatorischen Glaukoms einen guten Tonus (d. h. Dehnungsmöglichkeit) hat, während sie bei Glaucoma simplex eher arteriosklerotisch ist. Wir fanden außerdem bei inflammatorischem Glaukom im Gegensatz zum einfachen Glaukom eine erhöhte adrenergische Reizbarkeit und wiesen diese in einer früheren Arbeit experimentell nach.

Wir sehen also das Corpus cavernosum des Aderhautgefäßsystems als einen Gefäßschwamm, dessen Volumen im Rahmen einer Stabilisierung des intraocularen Druckes durch die funktionelle vegetativ gelenkte Einheit des Ciliarmuskeladerhautsystems reguliert wird. Zahlreiche Faktoren oder besser Sicherungen verhindern ein Abgleiten in pathologische, die Ernährung des Auges schädigende Drucksteigerungen. Die Vorstufe des Primärglaukoms besteht in einer lokalen vegetativen Minderfunktion und deren trophischen Störungen für Gefäße und Tonus der Aderhaut. Die Reizschwelle für das Moment „Druck" wird in der Folgezeit heraufgesetzt. Infolge mehr oder weniger großer Zunahme des Aderhautvolumens wird eine zunehmende Leistung der vor allem parasympathisch gelenkten im Ciliarkörper gelegenen und vom Tensor chorioideae gelenkten Druckregulierung verlangt. Gewisse Verhältnisse wie Gefäßsystem, Bau des Auges, allgemeine vegetative Reaktionslage bestimmen die Form des Glaukoms. Daß die Blutfülle der Aderhaut wiederum Beziehungen zur Tiefe der Vorderkammer haben dürfte, bedarf wohl keiner besonderen Erwähnung. Wir können hier nicht näher auf die glaukomatösen Veränderungen im vorderen Bulbusabschnitt eingehen. Sie sind sekundärer Natur und wir versuchten aus dem Funktionskomplex des Primärglaukoms vor allem pathophysiologische Betrachtungen über die Funktion der Aderhaut herauszustellen, da wir glauben, daß gerade letztere in Zusammenhang mit der peripheren autonomen Regulation des intraocularen Drucks für die Glaukomgenese von besonderer Bedeutung ist.

Zum Schluß möchten wir noch kurz auf die Frage des Erfolges operativer intraocularer Eingriffe am Glaukomauge eingehen. Was sehen wir Tage und Wochen nach einem derartigen Eingriff, wenn er von einem anhaltenden Erfolg begleitet war? Man braucht in einem solchen Fall nur einmal Evans-Blau intravenös zu injizieren und wird feststellen, daß der Farbstoff länger als normal im uvealen Gewebe haftenbleibt und die Aderhaut als Ausdruck einer Stase langsamer durchströmt wird. Wir finden dieses Bild, das nicht selten auf dem von Custodis beschriebenen Weg zur postoperativen serösen Aderhautabhebung führt, nur kurze oder längere Zeit nach einem operativen Trauma. Wir betonen diesen Befund hier deshalb, weil vor allem die amerikanische Schule beim Glaukom gerne von einer Stase in gewissen Bezirken der Aderhaut spricht und daraus eine Augeninnendruckerhöhung annimmt. Stase ist nicht gleich einer Stauung zu setzen. Die Stase stellt sich nicht nur färberisch ganz anders als eine Stauung dar, sondern ist Folge eines zentralwärts auf sympathischem Wege weitergeleiteten Gefäßspasmus, dessen Folge eine Senkung des intraocularen Druckes ist. Wir können somit experimentell festlegen, was van Beuningen mit Recht vermutet, daß nämlich die Glaukomoperation

zunächst zu einem „neurovasculären Schock" führt und hierin das erste Erfolgsmoment liegt. Die in diesem liegende Erholungszeit führt zur Aktivierung des peripheren Druckregulationsmechanismus und zu einer Reizschwellensenkung. Oft dürfte also nicht so sehr die Art des operativen Eingriffs, sondern mehr das operative Trauma als solches von Bedeutung für die weitere Einstellung des Glaukoms sein.

Zusammenfassung.

Im Rahmen einer Betrachtung verschiedener Zusammenhänge zwischen Aderhautfunktion und Primärglaukom wird vor allem der periphere vegetative autonome Druckregulationsmechanismus im Auge besprochen. Experimentell wird dargelegt, daß eine Augeninnendrucksteigerung als auch die medikamentöse Zufuhr verschiedener Parasympathicomimetica eine Anspannung des Tensor chorioideae und damit eine Steigerung der Durchblutung der Aderhaut und zugleich verbesserte Abflußbedingungen herbeiführen. Beim Primärglaukom bewirkt der gleiche parasympathische Effekt eine zusätzliche Auspressung des mehr oder weniger deutlich vergrößerten Aderhautgefäßpolsters.

Beim Primärglaukom ist die Ursache der Augeninnendrucksteigerung in einer primären Stauung im Aderhautgefäßsystem zu suchen, wie sie sich in geeigneten Fällen auf färberischem Weg experimentell nachweisen läßt. Der Erfolg einer medikamentösen Therapie ist in hohem Maße vom Zustand, d. h. der mehr oder weniger guten Ausbildung des Tensor chorioideae abhängig. Der Circulus vitiosus beim Primärglaukom nimmt seinen Ausgang von einer konstitutionellen vegetativen lokalen Minderfunktion. Die Form des Glaukoms wird von allgemeinen Faktoren, wie z. B. der Beschaffenheit der Gefäßwände bestimmt.

Allen Glaukomoperationen ist das erste Stadium eines neurovasculären Schocks gemein, welcher über einen zentralen Spasmus zu einer Minderdurchblutung der Aderhaut und damit zur intraokularen Drucksenkung führt. Wir möchten annehmen, daß es hierbei zur Aktivierung und Reizschwellensenkung des intraocularen Druckregulationsmechanismus kommt, der sich aus funktioneller Aderhautciliarmuskelstruktur und vegetativer autonomer Steuerung zusammensetzt.

Literatur.

Custodis: Ber. dtsch. Ophthalm. Ges. **1950**. — Evans: Amer. J. Ophthalm. **1949**, No 32. — Kokott: Graefes Arch. **1948**, H. 7/8. — Löwenstein: Amer. J. Ophthalm. **1949**, No 32. — Meesmann: Graefes Arch. **152**. — Niedermeier: Graefes Arch. **150**; **151**. — Klin. Mbl. Augenheilk. **1951**, H. 5. — Schieck: Z. Augenheilk. **1936**, H. 2/3. — Thiel: Bücherei des Augenarztes, H. 21 (Glaukom). — Zwiauer: Wien. klin. Wschr. **1949**.

Weitere Literatur auf Wunsch vom Verf.

Dr. Siegfried Niedermeier, Düsseldorf, Akademie-Augenklinik.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 96—109 (1953).

Aus der Anthropogenetischen Abteilung des Instituts für präventive Medizin in Leiden.

Über Retractio bulbi mit Begleiterscheinungen.

Von

P. J. Waardenburg.

Mit 11 Textabbildungen.

Das typische Bild der Retractio bulbi, bei der eine Abduktionsstörung im Vordergrund steht, ist allen Augenärzten mit einiger Erfahrung derart geläufig, daß es sich erübrigt, es hier genauer zu beschreiben. Man kennt es unter dem Namen von Türkschem (1896, 1899) oder Duanes (1905) Syndrom. Vor Sinclair (1895) scheint es in der sich uns darbietenden Form nicht bekanntgeworden zu sein, obwohl Williams (1875) sowie v. Graefe (1880) klare Fälle beschrieben haben und Sinclair somit die Priorität mit Unrecht beansprucht. Die Retractio bulbi ist jedoch nicht immer die einzige Anomalie. Sie kann sich seltenerweise mit anderen Fehlern verbinden.

Die gelegentlich bei Retractio bulbi angetroffenen weiteren Abweichungen verteilen sich über das Auge selber, über die Adnexe, die Augenlider, das Gesicht und über Hals und Körper.

Was das Auge anbelangt, fand man Keratoconus incipiens (Waardenburg 1929), Microcornea (Barchudarow 1910), außergewöhnliche Reste der Pupillarmembran (Zentmayer 1914), Heterochromie der Iris (Tanabe 1937, Waardenburg 1929), konnatale Katarakt auf dem anderen Auge (Redslob 1927, nach persönlicher Mitteilung an Weill und Nordmann) und Katarakt bei doppelseitigem Mikrophthalmus (Bietti 1903), Mikrophthalmus ohne Katarakt (Barchudarow, Walsh 1947), Arteria hyaloidea persistens am anderen Auge (Clausen 1922), Pigmentanomalien im Fundus (Blatt 1924), Papilla leporina (Freytag 1921, Waardenburg 1929), Funduscolobome (Braunschweig 1898, Walsh 1947), Pseudoneuritis (Braunschweig, Best 1903), Opticusatrophie (Waardenburg 1929), hohe Hypermetropie (Spuler 1903 mit Tortuositas vasorum, Schapringer 1905), sowie Nystagmus (Waardenburg 1929).

Was die Adnexe betrifft wurde berichtet über ein meines Erachtens nicht bewiesenes Fehlen der Tränendrüsen (McRae 1941), hyperplastische Karunkel und Plicae semilunares (Waardenburg 1929).

An den Augenlidern wurde verzeichnet: Tiefstand der einen Lidspalte und Distichiasis (Waardenburg 1929), obere Facialisstörung (Waardenburg 1929, Lodberg 1937), Ptosis (Barchudarow), Ptosis mit dem

Syndrom von Marcus Gunn (Santoro 1941), Orbicularisstörung (Gifford 1926, Waardenburg 1929), Retractio des Oberlides (Waardenburg).

Am Gesicht war der N. facialis gestört (Abromeit 1909) oder gelähmt (Gifford 1926, Grossman 1940). Eine deutliche Gesichtsasymmetrie wurde gefunden von Braunschweig, Bergmeister (1902), Lerperger (1914), Hoefnagels (1914), Lauber (1914), Waardenburg (1929), Lodberg (1935), Tanabe (1937), Bielschowsky (1939, Fall 15 und 43), Danis (1948), und eine Ohrenmißbildung mit Zahnanomalien von Bielschowsky (Fall 15). Gifford (1926) beschreibt eine doppelseitige Retractio bulbi zusammen mit Facialisparalyse und besonders großen flachen Ohrmuscheln.

Am Halse und an weiteren Körperteilen wurden die folgenden Anomalien beobachtet: eine Halsrippe (Hambresin und Callewaert 1935), Syringomyelie (Bielschowsky 1939, Fall 44), Spina bifida cervicalis, Torticollis, Scapula alata, Kyphoskoliose (Magnus 1944, Retractio bulbi duplex wurde dabei abgebildet), Skoliose mit Defekten der beiden Mm. pectorales majores mit rechtem verkümmertem Daumen und fehlendem linken Daumen und dessen Metacarpale und mit abduzierten Zeigefingern (Mennerich 1923 bei doppelseitiger Retractio bulbi), Hühnerbrust und leichte Vagotonie (Tanabe 1937), Syndaktylie und Fingerdefekt (Gifford 1926, Fall 33), Epilepsie (Bielschowsky), Debilitas mentis, 2 Fälle (Hamoen 1951).

Es ist nicht leicht diese Anomalien alle ihrer Ätiologie nach zu deuten, und es ist noch viel schwieriger einwandfrei festzustellen, ob die Retractio bulbi eine nur peripher verursachte Abweichung ist oder ob sie auch von zentralen, eventuell nuclearen Störungen ausgelöst werden oder begleitet sein kann.

Es läßt sich z. B. fragen, ob die schon fünfmal beobachteten Facialisstörungen zentral oder peripher bedingt sind. Manteucci (1946) hat bei Retractio bulbi eine Hypoplasie des Nucleus VI und dessen Fasern gefunden, und es ist höchst merkwürdig, daß die überwiegende Mehrzahl der im Schrifttum vorkommenden angeborenen Abducensparalysen mit Retractio bulbi einhergehen. Bielschowsky bildet im Lehrbuch von Axenfeld (4. Aufl. 1915, S. 212, Fig. 168a und b) einen sonderbaren Fall ab, wo zentrale und periphere Störungen vereint waren. Die Mm. recti laterales waren nämlich durch dünne, die Mm. recti mediales durch dicke Bindegewebsstränge ersetzt, die jede laterale Bewegung unmöglich machten und auch die passive Beweglichkeit der Augen behinderten. Dadurch konnte sich natürlich eine eventuelle Retractio bulbi nicht äußern. Nur vertikale Bewegung war noch möglich. Diese deutlich periphere Abweichung war mit einer Diplegia facialis und einer stark atrophischen Zunge verbunden, wohl sicher zentralen Ursprungs. Der

Autor sagt sogar, daß hier eine Aplasie der beiden Nuclei VI, VII und XII vorlag, ohne jedoch hierfür durch Beschreibung von Obduktionsbefunden Beweise zu liefern. Fügt man aber an derartige Mitteilungen noch Befunde wie Syringomyelie und Epilepsie hinzu, so kann man nicht gut umhin, die Retractio bulbi in der Tat mit zentralen Störungen zu verbinden, ja sich sogar die Frage vorzulegen, ob sie nicht gelegentlich selbst zentral bedingt sein kann.

Ich wurde um so mehr dazu veranlaßt mir diese Frage zu stellen, seit ich einige Beobachtungen seltener Begleiterscheinungen der Retractio bulbi machen konnte, die ich jetzt kurz beschreiben möchte.

Fall 1. Vor 2 Jahren sah ich ein 14jähriges Mädchen in der Taubstummenanstalt in Groningen, das links eine angeborene Abducensparalyse mit Retractio bulbi aufwies, wobei auch eine Wirbelsynostose am Halse (Klippel-Feil) mit Hochstand des rechten Schulterblattes (Sprengelsche Deformität) und eine niedrige Haargrenze vorhanden war. Auf meine Bitte hat Wildervanck dieses Mädchen näher untersucht. Es wurde noch angeborene Taubstummheit bei je einem Familienmitglied väterlicher- und mütterlicherseits gefunden und eine diskordante Heterochromia iridum bei wahrscheinlich eineiigen weiblichen Zwillingen. Das befallene taubstumme Mädchen zeigte weiterhin eine starke doppelseitige Hypermetropie (O.D.S. +7 D mit leichtem Astigmatismus), verwachsene Ohrläppchen, verwachsene Augenbrauen und es war dick und träge. Das Röntgenbild zeigte Blockbildung aller Cervicalwirbel und wahrscheinlich auch noch der beiden oberen Brustwirbel, aber es war nicht scharf genug, um mit Sicherheit eine Spina bifida festzustellen. Wildervanck (1952) macht darauf aufmerksam, daß C. Mau (1924) einen Klippel-Feil-Fall mit linksseitiger Abducensparalyse ohne Pterygium colli beschrieb. Es mag sich hier ebenfalls um Retractio bulbi gehandelt haben. Bei dem genannten Kinde fehlte eine Pterygiumbildung ebenfalls, die Eltern sind nicht verwandt, aber die Mutter leidet an Zuckerkrankheit.

In den beiden letzten Jahren hatte ich Gelegenheit noch 2 Fälle von Retractio bulbi mit gleichartigen Begleiterscheinungen persönlich zu beobachten. Hier folgt die Beschreibung:

Fall 2 (Abb. 1—3). Lenie T., 14 Jahre alt. Rechtes Auge: Paralyse N. VI mit starker Retractio bulbi bei normaler Bewegung nach innen. Dabei senkt sich das rechte Auge etwas. Es besteht gute Beweglichkeit nach unten und Einschränkung nach oben (N. III).

Linkes Auge: Strabismus convergens, totale Paralyse N. VI, sehr geringe Beweglichkeit nach oben (Störung N. III), gute nach unten. Es entsteht eine geringe Retractio bulbi beim Versuch nach rechts zu blicken. Pupillarreaktionen und Akkommodation O.D.S. normal. Die Pupillen sind gleich weit und die Irides sind beiderseits gleich ringförmig bräunlich. Geringe Refraktionsabweichung (Asm) und leichte Amblyopie des linken Auges. Die Konvergenz ist verringert, es läßt sich nur eine minimale Einstellbewegung des rechten Auges auslösen.

Außer den N. III (partiell) und VI sind noch andere Hirnnerven befallen. Die rechte Zungenhälfte ist atrophisch. Die Zunge wird etwas nach links vorgestreckt (Störung des N. XII). Das Velum palatinum ist etwas gestört und die Uvula ist leicht gespalten und nach rechts gekrümmt (wahrscheinlich Störung des N. X, denn nach Monrad-Krohn wird der M. levator veli palatini scheinbar von der bulbären Partie des N. XI, aber in Wirklichkeit von der caudalen Partie des N. X innerviert). Das Gesicht ist asymmetrisch: die rechte Augenbraue steht niedriger

Abb. 1. Fall 2 von vorne.

Abb. 2. Fall 2 von hinten.

Abb. 3. Fall 2 von der Seite.

und die rechte Gesichtshälfte ist kürzer, aber die N. VII sind beiderseits unversehrt. Es hat niemals eine Tränenabsonderung bestanden (N. intermedius). Das Mädchen besucht eine Schule für Schwerhörige. Der Ohrenarzt Hildernisse hält eine angeborene Taubheit für sehr unwahrscheinlich. Es besteht eine Luftleitungstaubheit zwischen 40 und 60 db im Audiogramm, die Knochenleitung ist nahezu normal. Die Trommelfelle sind normal, das Gehör besserte sich nach Behandlung, blieb aber links schwach (Flüsterstimme rechts 2 m, links $^1/_{10}$ m). Weitere Sensibilitätsstörungen sind nicht vorhanden. Es besteht ein gotisch-bogenförmiger Gaumen und die übrigens normalen Ohren mit sehr enger Incisura intertragica sind niedrig eingepflanzt. Es besteht normales Schwitzen an beiden Gesichts- und Körperseiten. Was Hals und Rumpf anbelangt, sei bemerkt, daß das Kind zweimal wegen Torticollis operiert wurde (Dr. van Nes). Es hat einen starken Brevicolliszustand, der aus einer Kombination von Klippel-Feil mit doppelseitigem *Pterygium colli* besteht. Das letzte ist rechts etwas dicker und steifer als links. Die hintere Haargrenze ist eine sehr niedrige. Das Kind hat hochstehende Scapulae alatae. Dabei steht das rechte Schulterblatt mit der Spitze noch um 4—5 cm höher als das linke. Es besteht eine rechtsseitige Skoliose. Links ist ein *Pterygium axillare* vorhanden. Es besteht noch eine Reihe von Muskelfehlbildungen: doppelseitige Hypoplasie der Mm. sternocleidomastoidei, doppelseitiger Defekt der Mm. pectorales majores. Beide Mm. supra- et infraspinati sind hypoplastisch. Die Schlüsselbeine sind verkrümmt, die beiden Schultern stehen vorwärts gekrümmt und mehr oder weniger fixiert. Das Mädchen ist noch immer nicht imstande die Kleider aus- und anzuziehen und die Haare zu ordnen. Es kann aber auf dem Rücken schwimmen. Geistig ist es vollkommen normal. Es bestehen unbedeutende Unterschiede zwischen beiden Brüsten, die übrigens normal entwickelt sind. Ein Turnersyndrom mit ovarieller Dysplasie und Epiphysenstörung fehlt. Beide Hände besitzen in den Grundphalangen gekrümmte kleine Finger. Alle Finger sind durch häutige Syndaktylie verbunden, ebenfalls etwas pterygiumartig, am wenigsten zwischen Daumen und Zeigefinger. Die Füße sind normal, nur sind beiderseits die drei mittleren Zehen häutig verbunden. Die Nägel sind alle normal. Die Körperlänge beträgt 150, die Spannweite 162 cm.

Die von Dr. Ziedses des Plantes (Rotterdam) angefertigten Röntgenphotos ergeben folgendes: Stark erweitertes Foramen occipitale magnum. Sonst Schädelinneres normal, Sphenoidalwinkel plm. 132°. Halswirbel starke Blockbildung und schlangenförmige Verbiegung in anteroposteriorer Richtung mit Konkavität nach hinten, starke Spina bifida cervicalis, schon bei Th. 5 anfangend, lokale Synostosis mehrerer Rippen, besonders links[1].

Familienbefund: Der Vater und ein 25jähriger Bruder sind normal, die *Mutter zeigt einen deutlichen linksseitigen Torticollis.* Die Eltern sind nicht verwandt.

Epikrise. Doppelseitige Retractio bulbi verbunden mit angeborenen Störungen von mehreren Hirnnerven (nucleare Apo- bzw. Hypoplasien), starker Dysraphie (Synostosis Klippel-Feil, Spina bifida thoracocervicalis, Defekte am Os occipitale), Muskeldysplasien am Rumpf, Syndaktylie und mehreren Pterygien.

Fall 3. Maria S., 14 Jahre alt. Dunkle Komplexion. Iris rechts und links gleiche Farbe und Struktur (schmales, braunes, peripupillares Aureol, sonst grau). Pupillen gleich weit und normal reagierend auf Licht und Naheinstellung. Konvergenz und Akkommodation normal. Sehschärfe beiderseits 6/6. Emmetropie. Strabismus convergens alternans, meistens rechts. Blickbewegungen auf jedem Auge nach

[1] Über weitere Details der Befunde bei den hier beschriebenen Kindern wird an anderer Stelle berichtet werden.

oben und unten normal, nach innen nahezu normal, dabei rechts etwas sursumvergens, nach außen aufgehoben wegen doppelseitiger Abducensparalyse. Retractio bulbi je auf dem rechten oder linken Auge bei Seitenblickversuchen.

Geringe Asymmetrie des Gesichtes: rechtes Auge mit Augenbraue etwas höher. Keine Facialisstörung. Das Kind wurde links wegen Torticollis operiert. Ohren normale Form und Einpflanzung. Ohrläppchen frei, schmale Incisura intertragica. Sie besucht die Schule für Schwerhörige.

Der Ohrenarzt schreibt: laute Sprache rechts $^1/_4$ m, links $^1/_{10}$ m, Trommelfelle stark eingezogen, Audiogramm stark nach unten abgebogen sowohl für Knochen- als für Luftleitung. Trotz Tubenkatarrhs eine überdies noch auffallende Perzeptionstaubheit, die einen angeborenen Fehler wohl sehr wahrscheinlich macht. Zwischen zentralem oder peripherem Ursprung ist damit noch nicht entschieden worden. Gaumen hoch, Zähne etwas redressiert, im übrigen normal, Zunge normal.

Es besteht eine niedrige Haargrenze am Halse. Beweglichkeit zwischen Kopf und Hals gut, Seitenbewegungen etwas eingeschränkt. Schulterblätter auf normaler Höhe, gleich hoch, nicht abstehend. Hals kurz und sehr breit nach unten seitwärts ablaufend. Andeutung von Pterygium colli.

Die rechte Brust ist nur wenig größer als die linke, die Warzen sind flach, links ist sie sogar eingezogen. Kein Turnersyndrom.

Die Hände sind normal und zeigen eine geringgradige Zygodaktylie zwischen den 2—5 Fingern. Die kleinen Finger sind leicht klinodaktyl. Die Füße sind ebenfalls normal mit hochgezogenen und flektierten kleinen Zehen. Die Körperlänge und die Spannweite betragen beide 157 cm.

Die Röntgenphotos (Dr. Ziedses des Plantes) ergeben einen normalen Oberschädel mit einem Sphenoidalwinkel von 140°. Leichte Progenie der oberen Zähne. Ein stark vergrößertes Foramen occipitale magnum. Blockbildung der 3 oberen Halswirbel. Die Halswirbelsäule verläuft gestreckt. Zwischen den Wirbeln 1—5 fehlen die Zwischenscheiben praktisch ganz. Die Wirbelkörper sind klein kubusförmig. Eine Spina bifida ist vorhanden, die beim 7. Halswirbel anfängt und sich nach oben erweitert. Es bestehen leichte Synostosen zwischen den oberen Rippen in der Nähe der Wirbelsäule.

Epikrise. Angeborene doppelseitige Paralysis N. VI mit doppelseitiger Retractio bulbi, linksseitigem Torticollis und Anfang von Pterygium colli. Status brevicollis Klippel-Feil mit Spina bifida cervicalis, Vergrößerung des Hinterhauptloches, niedriger Haargrenze, geringer Asymmetrie des Gesichtes und der Brüste.

Fall 4. Dini v. S., 21 Jahre alt. Status praesens: Bei Blick in die Ferne zeigen die Augen keine Standabweichung. Es besteht eine leichte Esophorie. Das linke Auge scheint aber etwas kleiner zu sein wegen Verengerung der Lidspalte und leichtem Enophthalmus. Doppelseitige Lähmung der N. VI, rechts geringer als links. Doppelseitige obere Facialisparese: sie kann die Stirn nicht runzeln, die Brauen nur ganz wenig heben und sie kann die Lider nur schließen, wenn sie dieselben stärker zukneift, wobei dann aber noch zuweilen eine kleine nicht geschlossene Spalte zwischen den Augenlidern auf beiden Augen übrigbleibt. Die Augenbrauen stehen auf gleicher Höhe, die obere Lidfalte steht aber links niedriger als rechts und der Lidteil unter dieser Falte ist links kürzer als rechts. Bei Blick nach rechts kann das rechte Auge nicht ganz nach außen bewegt werden. Zu gleicher Zeit erweitert sich die rechte Lidspalte und wird die linke Lidspalte bedeutend enger, mit starker Retractio bulbi. Dabei geht das linke Auge nach innen oben und verengert sich die Lidspalte noch mehr. Bei Blick nach links bleibt das linke Auge in der Median-

linie stehen, wobei die linke Lidspalte sich etwas erweitert. Die Refraktion beträgt auf dem linken Auge —8 D., S. nach Korrektion 5/36, rechts besteht Emmetropie. Die Irisfarbe ist beiderseits weißlichblau, das linke Auge zeigt aber eine schmale braune Linie nach unten wie eine schmale Iris bicolor. Die Pupillenreaktionen sind normal und es besteht Simultansehen.

Das Mädchen hat eine ältere normale Schwester, die zwei normale Kinder hat, und sie hat zwei normale Brüder. Auch die nichtverwandten Eltern haben normale Augen. In der ganzen Familie ist nur bekannt, daß eine Kusine väterlicherseits gewöhnliches Einwärtsschielen hat. Bei diesem Mädchen besteht keine Retractio bulbi.

Die partielle N. VII-Lähmung bei der Patientin spricht für eine zentrale Genese, die dann auch für die N. VI-Lähmung wahrscheinlich wird. Beide Lähmungen (VI und VII) sind links ausgesprochener als rechts.

Außer den drei genannten Fällen von Kombination einer Retractio bulbi mit Synostosis Klippel-Feil und Spina bifida cervicalis (in wenigstens zwei derselben vorgefunden), wozu sich auch noch ein Pterygium colli gesellen kann, verfüge ich noch über 2 Fälle von Klippel-Feil mit zentral bedingter angeborener Beweglichkeitsstörung der Augenmuskeln, die nicht mit Retractio bulbi, wohl aber mit Spina bifida cervicalis verbunden waren. Einen derselben habe ich schon vor 2 Jahren (1950) beschrieben. Es handelte sich um ein Mädchen, das außer einem Klippel-Feil noch doppelseitigen Schulterblatthochstand von Sprengel, doppelseitige Paralyse N. VI und doppelseitige Paresen von Ästen des N. III mit leichter Heterochromie der Iris aufwies. Das zweite, noch nicht beschriebene Mädchen zeigte nur doppelseitige Parese der N. VI, aber sonst ebenfalls eine Synostosis Klippel-Feil mit stark vergrößertem Hinterhauptsloch und Rippensynostosen. Schließlich beschrieb ich 1950 noch ein Mädchen mit Spina bifida cervicalis und Rippensynostosen, aufgehobenen Konvergenz- und Seitenbewegungen (nucleare oder supranucleare Störungen der N. III und VI) und linksseitigem Torticollis, wobei sich in letzter Zeit auch noch das Bestehen einer geringen Blockwirbelbildung herausgestellt hat.

Da ich nicht abschweifen möchte, sondern mich auf die Retractio bulbi beschränken will, seien noch einige meiner Erfahrungen in 17 weiteren Fällen nur kurz erwähnt. In 3 Fällen war die Abweichung doppelseitig, in 14 einseitig. Zweimal bestand Amblyopie, verbunden mit Strabismus convergens oder surso-convergens. Ein drittes einwärtsschielendes Kind war erst 9 Monate alt; es hatte Emmetropie, aber die Sehschärfe war nicht zu beurteilen.

Die meisten Patienten boten nichts Auffallendes, wenn sie geradeaus in die Ferne blickten, obwohl sie überwiegend eine leichte Heterophorie aufwiesen, gewöhnlich eine Esophorie, und nur einmal eine Exophorie. Die latente oder manifeste Form des Strabismus war unabhängig vom Grade der Hypermetropie. Binoculares Tiefensehen war 13mal vorhanden, einmal sogar bei einer Esophorie, wobei die Doppelbilder (Maddox-

probe) mit einem Prisma von 12° zur Vereinigung zu bringen waren. Dieses Mädchen war aber imstande fakultativ das eine oder das andere Auge zu inhibieren wie beim Strabismus alternans. Die meisten hatten eine nahezu normale Sehschärfe auf jedem Auge, auch in den doppelseitigen Fällen. In einem der letzteren bestand trotz Einwärtsschielens des linken Auges Binocularsehen in geringer Nähe. Die Konvergenz wurde häufig nur vom gesunden Auge ausgeführt. Ziemlich häufig entstand bei Blick nach oben ein deutliches Divergieren (Abb. 10) der Augen mit gekreuzten Doppelbildern, einmal traten beim Blick nach unten homonyme Doppelbilder auf. Einmal war schon im Ruhezustand bei Blick geradeaus ein Enophthalmus vorhanden, und einmal war die Lidspaltenverengerung auch schon in Ruhe sichtbar. Dreimal handelte es sich um komplizierte Bewegungsstörungen, auf die ich an dieser Stelle nicht näher eingehen möchte (s. z. B. Abb. 4—6).

Abb. 4. Blick vorwärts in Primärstand (leichter Strab. conv. superstes).

Abb. 5. Retractio bulbi mit Aufwärtsbewegung des linken Auges bei Blick nach rechts.

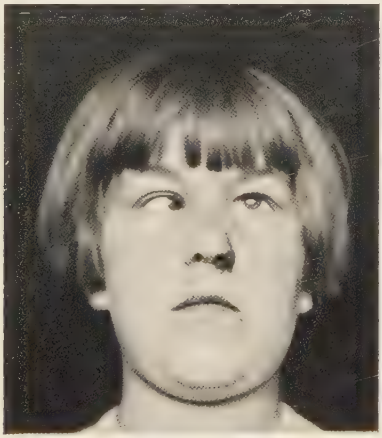


Abb. 6. Aufwärtsbewegung des linken Auges ohne Retractio irgendeines Auges bei Blick nach links.

Ich konnte gewöhnlich sehr leicht Doppelbilder im gestörten Teil des Blickfeldes auslösen. Die Patienten klagen spontan jedoch fast nie darüber, da sie sich angewöhnt haben, mit kompensierenden Kopfbewegungen diesen Teil des Blickfeldes auszuschalten. Die meisten

Patienten fühlen kein Bedürfnis sich operativ behandeln zu lassen, wenn man nicht versprechen kann, daß die Anomalie dadurch ganz aufgehoben wird. So war es mir nur in 2 Fällen möglich eine Operation vorzunehmen. In einem derselben war der M. rectus medialis am linken Auge zu weit nach hinten und zu viel nach oben inseriert und die Zusammenarbeit beider Augen bei Blick nach rechts wurde durch Vornähung des Muskels an geeignete Stelle verbessert. Im zweiten Fall war der M. rectus lateralis in einen unelastischen Bindegewebsstrang umgewandelt.

Abb. 7. Mutter mit doppelseitiger Retractio bulbi.

Abb. 8. Leichte Retractio O. S.

In allen diesen soeben genannten Fällen habe ich keine weiteren körperlichen oder seelischen Anomalien gefunden, ich habe aber danach nicht absichtlich gefahndet. Es hat sich meistens um Solitärfälle gehandelt, jedoch fand ich auch sechsmal Vererbung, einmal linksseitig bei einem Vater, zwei Töchtern und einem Sohn (4 weitere Söhne und 4 Töchter normal). In einem zweiten Fall wiesen Mutter und Tochter die Anomalie auf, bei der Mutter war sie doppelseitig und etwas ausgeprägter als bei der Tochter, die sie nur rechts zeigte (Abb. 7—11).

In einer dritten Sippe waren ein 17jähriger Knabe, seine Mutter, ein Onkel und einer dessen vier Söhne und schließlich noch der Großvater mütterlicherseits am rechten Auge befallen. Seitdem konnte ich einen vierten noch unveröffentlichten Erbfall ausfindig machen. Ein normales Elternpaar, das schon ein normales Töchterchen hat, bekommt einen Sohn mit linksseitiger Abducenslähmung und Retractio bulbi. Die Mutter hat eine jüngere Schwester mit derselben Abweichung am linken Auge, das gleiche war beim Vater dieser beiden Frauen der Fall. Kürzlich konnte ich in dem soeben erwähnten, von mir operierten, sog. solitären Fall, dieselbe Abweichung in leichter Form, d. h. mit deutlicher

Lidspaltenverengerung, aber sehr wenig Retractio bei einer Schwester der Patientin feststellen. Die Mutter derselben wies normale Augenbewegungen, jedoch einen angeborenen rechtsseitigen Horner mit rechtsseitiger Hypoplasie des Gesichtes, auch der knöchernen Teile und eine tiefe Einsenkung des Oberlides unter dem Supraorbitalrande auf. Schließlich fand ich die Retractio bulbi stark ausgeprägt am linken Auge eines Mädchens (Abb. 4—6), während die Mutter Lidspaltenverengerung am rechten Auge bei Blick nach links aufwies.

Abb. 9. Idem. Stärkere Retractio O. D.

Abb. 10. Divergenz bei Blick aufwärts.

Abb. 11. Tochter mit rechtsseitiger Retractio.

Im ganzen fand ich die Abweichung bei 12 männlichen und 19 weiblichen Personen und ich bin in dieser Hinsicht in Einklang mit der allgemeinen Erfahrung.

Es würde wenig befriedigen, diesen Aufsatz nach dieser objektiven Wiedergabe meiner Befunde zu beenden. Ein kurzer Versuch der Beurteilung derselben scheint mir geboten. Die Ätiologie aller Fälle ist wohl sicher keine einheitliche. — Obgleich ich meine Erbfälle augenblicklich noch durch eine nicht unbeträchtliche Reihe des Schrifttums vermehren könnte, scheint es mir vorläufig, daß wir in Anbetracht der überwiegenden Mehrzahl der solitären Fälle nicht das Recht haben, die

letzteren alle als Neumutationen oder als unregelmäßig-dominante Manifestation einer schon bei den Vorfahren vorhanden gewesenen Erbanomalie zu betrachten. Es ist besonders bei den klar vererbten Fällen auffallend, daß da häufig ein bestimmter intrafamiliärer Erbtypus vorliegt mit nur unbedeutenden Schwankungen, während die Solitärfälle dagegen ziemlich stark variabel sind. Es sind besonders die letzteren, die sich mit allerhand anderen Begleiterscheinungen verbinden können, und es erheischt noch ein neues, ganz genaues Studium, ob unter ihren Familienmitgliedern vielleicht Teilsymptome verstreut sind.

Eine Sache steht schon für mich fest. Die Kernanomalien im Hirnstamm, mehr bekannt als Möbiussyndrom, stehen nicht für sich allein, sondern sind in der Mehrzahl der Fälle Teilsymptome einer viel eingreifenderen Hemmungsmißbildung, woran Medulla oblongata und Rückenmark sowie Schädel und Wirbelsäule, der Brustkorb mit Muskeln und Weichteilen und schließlich die Extremitäten mitbeteiligt sind. Man spricht in dieser Hinsicht häufig von multiplen Abartungen, in Nachfolge von v. Pfaundler.

Die Retractio bulbi kann ein untergeordneter Teil derartiger Anomalienreihen sein. Aber wie? Gegenwärtig hat man bei der Klassifikation vorläufig die Wahl zwischen dem *Status* Bonnevie-Ullrich, dem *Status dysraphicus* Bremer-Curtius-Ostertag und der *Pterygo-Arthromyodysplasia congenita* Guérin-Sheldon mit Schwimmhautbildungen und Kontrakturen. Sind die Grenzen zwischen diesen drei Gruppen schon markiert oder gibt es fließende Überschneidungen, transgradierende Variationen? Sind sie überhaupt einwandfrei erwiesen, sind sie scharf umschrieben oder sind es Sammeltöpfe unverstandener Tatsachen? Wenn sie eigenes Daseinsrecht haben, fallen sie dann wieder in Untergruppen mit besonderer Ätiologie auseinander?[1] Auf diese Fragen möchte ich an geeigneter Stelle ausführlicher eingehen.

Hier sei nur soviel bemerkt, daß sich die Retractio bulbi zwanglos bei Störungen einreihen läßt, die man vorläufig dem Status dysraphicus zurechnet. Ob sie selber eine polyphäne sonst unabhängige Äußerung dieses Status ist, oder ob sie ebenfalls durch dysraphische Störung zustande kommt, kann man vielleicht an einem größeren Material entscheiden. Wenn das eklatante Klippel-Feil-Syndrom, das sich so gerne mit Spina bifida verbindet, nicht zum Status dysraphicus gehören sollte, wie einige Autoren noch zu meinen scheinen, wozu dann wohl? Es wird aber von namhaften Orthopäden und Wissenschaftlern wie Eckhardt und Schwarzweller hinzugerechnet und ebenfalls für häufig erblich gehalten. Aber dann könnte nun ebenfalls die Retractio bulbi in gewissen Fällen zum Status dysraphicus gehören! Wie soll man sich aber eine derartige formelle Genese vorstellen?

[1] Ullrich, Caflisch u. a. haben schon Unterteilungen vorgenommen.

Die Muskeln, auch die Augenmuskeln, bilden sich embryonal autochthon ohne Einfluß des Nervensystems. Erst nachher verbinden sich die Nerven mit den Muskeln und machen diese nun funktionsfähig zu übergeordneten Zwecken, die häufig auf reflektorischem Wege erreicht werden. Es wäre nun denkbar, daß gewisse Augenmuskeln sich in normaler Weise ausbilden, daß sie aber wegen einer zentralen dysraphischen Störung erst spät oder überhaupt nicht eine Nervenverbindung erwerben — und dadurch durch trophische Störungen oder durch Funktionsausfall wieder sekundär verkümmern. Schließlich würden dann die Muskeln in unelastische Bänder umgewandelt. So ließen sich wenigstens die Fälle erklären, wo die Retractio bulbi deutlich von dysraphischen Störungen begleitet ist. Diese können wahrscheinlich auch derart auf komplizierte Weise erblich sein.

Diese Vermutung würde erklären, daß eine peripher entstandene Retractio bulbi mit abnormen Muskelinsertionen einhergehen könnte, eine zentral bedingte aber nicht oder kaum. Möchten zukünftige anatomische Untersuchungen uns den überzeugenden Beweis liefern, daß derartige prinzipielle Unterschiede zwischen beiden Gruppen nicht vorkommen, so bliebe nur noch zu erwägen, ob der zentrale mit Dysraphie verbundene Einfluß die normaliter schon fragliche Kopfmetamerenbildung noch ausgiebiger gestört hat.

Pooth (1938) konnte bei Torticollis mehrmals Strabismus, Schulterblatthochstand und dysraphische Störungen wie Hasenscharte und Wolfsrachen nachweisen.

Meine Beobachtung von Torticollis (Caput obstipum oder Scoliosis capitis) bei einer Mutter und torticollis-ähnlichem Zustand bei einer Tochter (Fall 2) mit Retractio bulbi duplex stützt die schon von Peters (1921) vertretene Auffassung, daß die Genese beider Anomalien eine ähnliche sein kann. Erblichkeit von mehreren Fällen von Schiefhals ist schon lange bekannt (Busch 1920, Hohmann 1928, Isigkeit 1931, Schmid 1936, Pooth 1938, Döring 1939).

In anderen Fällen könnte die Retractio bulbi eine ausschließlich periphere, entweder erbliche oder nichterbliche Ätiologie haben. Gerade wegen der unabhängigen Entwicklung der Augenmuskeln wäre es gar nicht befremdend, wenn dieselben auch wohl einmal primär gestört sein würden. Die Störung könnte sowohl ein Ausbildungsdefekt als eine Insertionsanomalie sein. Hier sind allerhand exogene Einflüsse denkbar, besonders da, wo Komplikationen mit Mikrophthalmus, Opticusleiden oder Störungen der Adnexe vorliegen oder sogar Flüssigkeitsblasen, wie bei den Bonnevieschen Mäusen. Es sei aber betont, daß das letztere noch gar nicht erwiesen ist. Und von Geburtstraumen als Ätiologie hat man schon seit langer Zeit abgesehen.

Jedenfalls ist es wieder bemerkenswert, daß durch meine Beobachtungen die Grenzen der drei Hauptgruppen der multiplen Abartungen durchbrochen sind. Mein Fall 2 beweist erneut einwandfrei, daß es tatsächlich eine Dystrophia brevicollis congenita im Sinne von H. Nielsen geben kann, daß sich dabei Klippel-Feil und Teilsymptome des Status dysraphicus mit Pterygium colli und anderen Pterygien verbinden können, daß es also unkomplizierte und komplizierte Fälle von Klippel-Feilscher mit Sprengelscher Deformität gibt und daß nicht nur Kerndysplasien im Hirnstamm (was Danis bezweifelt), sondern auch Retractio bulbi und sogar beide letzte Anomalien vereint (mein Fall 2 und 4) an diesem eigentümlichen Gesamtbild teilnehmen können.

Zusammenfassung.

Die Retractio bulbi ist eine Abweichung an sich, die sowohl erblich als nichterblich sein kann. Es kommen aber Fälle mit Begleiterscheinungen vor. Der Verf. gibt ein neues Beispiel der Kombination mit partieller Facialislähmung, 3 Fälle von Verbindung mit Klippel-Feil-Synostose, davon jedenfalls 2 mit ausgiebiger Spina bifida thoracocervicalis, und 1 Fall, wo die Retractio außerdem mit mehreren Pterygien und allerhand nuclearen Nervenstörungen und Muskeldysplasien verbunden war. Nach der persönlichen Erfahrung des Autors können sowohl Kerndysplasien als Retractio bulbi und beider Kombination Ausdruck einer dysraphischen Störung sein.

Nachtrag.

Nach Abschluß dieses Beitrags wurde ich von Kollegen P. Holthuis (Deventer) auf folgende Familie aufmerksam gemacht, die wir zusammen untersuchten. Die Eltern sind normal, die Großmutter mütterlicherseits hatte wahrscheinlich einen linksseitigen Torticollis und „ein sonderbares Auge". Die Kinder des Ehepaars sind ein normaler Sohn, eine Tochter mit Retractio bulbi rechts, zweieiige Zwillingsmädchen, wovon die älteste normal ist und die jüngste wieder Retractio bulbi rechts aufweist. Es folgen dann noch 3 normale Söhne und eine normale Tochter. Es müssen deshalb die in diesem Aufsatz beschriebenen Erbfälle mit einem Fall und die befallenen Frauen um 2 Fällen vermehrt werden.

Literatur.

Abromeit: Inaug.-Diss. Berlin 1909. — Barchudarow: Z. Augenheilk. **23**, 467 (1910). — Best: Dtsch. med. Wschr. **1903**, 393. — Bielschowsky: Graefe-Saemischs Handbuch, Bd. VIII, S. 353. 1939. — Bietti: Ann. Ottalm. **32** (1903). — Jber. Ophthalm. **1903**, 309. — Blatt: Klin. Mbl. Augenheilk **72**, 478 (1924). — Braunschweig: Ophthalm. Klin. **2**, 65 (1898). — Jber. Ophthalm. **1899**, 365. — Caflisch: Das Pterygium usw. Inaug.-Diss. Zürich 1952. — Clausen: Klin. Mbl. Augenheilk. **68**, 607 (1922). — Danis: Ophthalmologica (Basel) **110**, 113 (1945). —

Annales d'Ocul. **181**, 148 (1948). — Döring: Zbl. Chir. **19**, 1106 (1939). — Duane: Arch. of Ophthalm. **34**, 133 (1905). — Eckhardt, H.: Körperliche Mißbildungen. In Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 6, S. 236—251. Leipzig: Georg Thieme 1940. — Endelmann: Z. Augenheilk. **75** (1911). — Freytag: Arch. Augenheilk. **133** (1921). — Gifford: Amer. J. Ophthalm. **9**, 3 (1926). — Graefe: Graefe-Saemischs Handbuch der Augenheilkunde, Bd. VI, S. 33, 60 u. 69. 1880. — Grossmann, E. W.: Amer. J. Ophthalm. **23**, 1398 (1940). — Hambresin et Callewaert: Bull. Soc. belge Ophtalm. **71**, 147 (1935). — Hamoen, A. M.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **95**, 3334 (1951). — Hoefnagels: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **1914**, 530. — Hohmann: Verh. dtsch. orthop. Ges. **1928**, 116. — Isigkeit, E.: Arch. orthop. u. Unfallchir. **1931**, 459. — Lauber: Klin. Mbl. Augenheilk. **53**, 240 (1914). — MacRae: Trans. Ophthalm. Soc. U. Kingd. **61**, 239 (1941). — Magnus: Brit. J. Ophthalm. **28**, 241 (1944). — Manteucci, P.: Rass. ital. Ottalm. **15**, 345 (1946). — Mau, C.: Z. orthop. Chir. **43** (1924). — Mennerich: Z. Augenheilk. **50**, 173 (1923). — Nielsen, H.: Hosp.tid. (dän.) **77**, 409 (1934). — Klinisk Endokrinologi **3** (1942). — Peters: Arch. Augenheilk. **88**, 198 (1921). — Pooth: Z. Orthop. **69** (1938). — Redslob: Zit. durch Weill u. Nordmann. — Santoro: Riv. otol. ecc. **1941**. — Schapringer: Med. Mschr. **1905**. Zit. durch Duane. — Schmid, W.: Med. Welt **10**, 35, 1246 (1936). — Schwarzweller, F.: Z. menschl. Vererbgs- u. Konstit.lehre **20**, 350 (1937). — Arch. orthop. u. Unfallchir. **39**, 694 (1939). — Sinclair: Ophthalm. Review **14**, 307 (1895). — Spuler: Klin. Mbl. Augenheilk. **41**, 208 (1903). — Streiff: Ophthalmologica (Basel) **114**, 63 (1947). — Tanabe: Zbl. Ophthalm. **38**, 161 (1937). — Türk: Dtsch. med. Wschr. **1896**, 199. — Zbl. Augenheilk. **23**, 14 (1899). — Ullrich, O.: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Bd. I, S. 412—466. Berlin: Springer 1951. — Waardenburg: Klin. Mbl. Augenheilk. **83**, 774 (1929). — Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Haag: Martinus Nijhoff 1932. — Mschr. Kindergeneesk. **18**, 286 (1950). — Walsh, P. B.: Clinical Neuro-Ophthalmology, S. 278, 279. Baltimore: Williams & Wilkins Company 1947. — Weill et Nordmann: Arch. d'Ophtalm. **44**, 593 (1927). — Strasbourg méd. **85**, 253 (1927). — Wildervanck, L. S.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **96** 2752 (1952). — Williams: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. **1875**, 290. — Wolff: Arch. Augenheilk. **44**, 79 (1902). — Zentmayer: Trans. Amer. Ophthalm. Soc. **13**, 729 (1944). Jber. Ophthalm. **45**, 433 (1914).

Dr. P. J. Waardenburg, Arnhem, Hazegrietje 29, Holland.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 110—124 (1953).

Aus der Physiologischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. F. Brücke, Universität Wien) und der Chemischen Abteilung (Vorstand: Prof. Dr. H. Lieb, Universität Graz) des Paracelsus-Institutes Bad Hall.

Jodaufnahme in die Vorderkammer nach Besprühung der Hornhaut mit Jodquellwasser.

Von

K. Hagmüller, H. Hellauer und H. Spitzy.

Mit 7 Textabbildungen.

Die Frage, ob aus einer wäßrigen Lösung, die das äußere Auge benetzt, Substanzen ins Kammerwasser übertreten, ist für Kristalloide und Kolloide, für Elektrolyte und Nichtelektrolyte positiv entschieden und man weiß auch, daß die Aufnahme zum überwiegenden Teil durch die Hornhaut direkt erfolgt. Allen anderen Wegen kommt demgegenüber eine nur untergeordnete Bedeutung zu, wie schon Nakamura (1923) mit Fluorescein-Kalium und Antonibon (1929) mit Salzsäure, Natronlauge, Kochsalz und Jodjodkalium feststellen konnten. F. P. Fischer (1929, 1931) bestätigte auf Grund von Quellungs- und Imbibitionsversuchen mit histologischem Nachweisverfahren das Ergebnis: Der Haupteinzugsweg in das Augeninnere ist die Hornhaut. Wohl bilden Epithel und Endothel eine Schranke verschiedener Durchlässigkeit in verschiedener Richtung, deren Permeabilitätskonstanten Maurice neuerdings bestimmt hat, demgegenüber stellen die anderen Schichten der Hornhaut, Stroma und Basalmembranen, in keiner Richtung ein wesentliches Hindernis dar.

Die verschiedenen wäßrig gelösten Substanzen, auch Farbstoffkolloide, wurden zur Testung in den Bindehautsack entweder eingetropft oder nach entsprechender Lagerung des Tieres bei hochgezogenen Lidrändern eingefüllt, auch wurden die Lösungen in einem wasserdicht aufgesetzten Behälter mit der Hornhaut in Kontakt gebracht (Rios-Sasiain und Toledano-Jimenez) oder als sog. Wasser-Öl-emulsion in den Bindehautsack eingestrichen (Klein und Scheffer); die nachfolgende Bestimmung der im Kammerwasser vorhandenen Mengen ließ dann die Durchlässigkeit der Hornhaut quantitativ verfolgen. Gaben in Form subkonjunktivaler Injektionen sind insofern hier noch mit anzuführen, als Nakamura nachweisen konnte, daß der Übergang der subkonjunktival injizierten Substanz in das Kammerwasser zu einem Teil ebenfalls durch die Hornhaut erfolgt, denn, wenn die Hornhaut nach der Injektion laufend mit neutraler Lösung bespült wird, so daß die sekundär von der Conjunctiva nach außen wieder abgegebene Lösung extrem verdünnt über die Hornhaut fließt, findet keine oder nur eine minimale Aufnahme in die Vorderkammer statt. Eine 2. Versuchsreihe ohne Spülung ergab ein konstantes Verhältnis der jeweiligen Konzentration der Testsubstanz in der Tränenflüssigkeit einerseits, im Kammerwasser andererseits und bestätigte damit das Ergebnis der 1. Versuchsreihe. Das quantitative Zurücktreten des Transportweges über die Konjunktiven läßt sich aus den Kammerwasserwerten, die Gala

am menschlichen Auge nach Applikation von Natriumjodidlösungen in 4 verschiedenen Anwendungsformen gewinnen konnte, ebenfalls ablesen. Positiven Werten nach Eintropfen in den Bindehautsack, nach peroralen und intravenösen Gaben stehen die völlig negativen Werte nach subkonjunktivalen Injektionen gegenüber. Ursache des absolut negativen Befundes ist wohl die relativ geringe Empfindlichkeit der angewandten Methodik, trotzdem die groben Unterschiede, auf die es hier ankommt, daraus deutlich werden.

Der Einfluß der osmotischen Verhältnisse auf die Permeation einer Lösung durch die Hornhaut nach äußerlichem Auftropfen hat Nakamura auf breiter Basis untersucht. Aus hypotonischen und hypertonischen Lösungen permeieren die verschiedenen Stoffe wesentlich besser als aus isotonischen Lösungen. Nach Gallenga ist ein Jodübergang aus isotonischen Kaliumjodidlösungen überhaupt nicht gegeben. Anisotonische Lösungen schädigen das Hornhautepithel, wodurch die Permeation erst möglich werde, eine Aussage, die auf einem in seiner Empfindlichkeit unzureichenden Nachweisverfahren beruht.

Sind in einem Tropfmittel Stoffe mit verschieden großen Molekülen, etwa Jodid und Fluorescein, gleichzeitig gelöst, so verschiebt sich das gegenseitige Verhältnis der beiden Konzentrationen im Kammerwasser zugunsten des Jodids (Nakamura). Hinsichtlich einiger Sulfonamide kommt Rohbeck zu ähnlichen Ergebnissen. Aus äquimolekularen Tropflösungen permeiert Albucid besser als das größermolekulare Globucid. Nach F. P. Fischer (1931) dringen einwertige Ionen schneller durch die Hornhaut als zweiwertige.

Was nun die zeitlichen Verhältnisse anlangt, so erhöht sich die Konzentration im Kammerwasser mit der Dauer der Einwirkung. Besonders Jodjodkaliumlösungen lassen nach Antonibon und nach Klein und Scheffer Proportionalität bis zu 40 min Einwirkungszeit erkennen. Dagegen ist eine lineare Abhängigkeit von der Konzentration des Tropfmittels nur in Ausnahmefällen gegeben, sie fehlt auch bei Jodidlösungen besonders im hypertonischen Bereich. Nach Nakamura und Rohbeck entspricht wohl einer höheren Konzentration des Tropfmittels ein höherer Kammerwassergehalt, die Erhöhung des Kammerwasserspiegels ist aber doch relativ geringer, obwohl man auf Grund der vorher erwähnten Versuche über Epithelschädigung durch hypertonische Lösungen eine Permeationsförderung hätte erwarten müssen. Die reine Diffusion wird offensichtlich durch andere Vorgänge überdeckt, Vorgänge, wie sie etwa in den Versuchen Rios-Sasiains und Toledano-Jimenezs zum Ausdruck kommen, in denen die Erhöhung der Konzentration eines herausgegriffenen Bestandteiles der Testlösung eine den Bestandteil isoliert betreffende Permeationshemmung bewirkt.

Die noch offenen Fragen scheinen in ihrer allgemeinen Bedeutung über das ophthalmologische Gebiet hinauszugreifen und wir werden in der weiteren Folge auch versuchen, den theoretischen Problemen nachzugehen. Die vorliegenden Untersuchungen waren jedoch auf die rein praktische Frage gerichtet, ob und in welcher Menge Jod in ein Auge aufgenommen wird, wenn es nach Art des hier am Ort entwickelten und laufend angewandten therapeutischen Vorgehens mit Jodquellwasser besprüht wird. Die Besprühung war also an Tieren vorzunehmen, deren Jodaufnahme in das Auge vorerst allein durch Analyse des Kammerwasserpunktates ermittelt werden sollte. Die Variante in den Versuchen war der Zeitabstand zur Punktion vom Ende der Behandlung an gerechnet. Konstant und soweit es im einzelnen ging, dem hiesigen

therapeutischen Gebrauch angepaßt, waren alle übrigen Faktoren wie Zusammensetzung, Menge und Temperatur des Sprühgutes, die physikalischen Konstanten zur Sprayerzeugung einschließlich Augenabstand und die Zeitdauer der Einwirkung.

Methodik.

Kaninchen, von denen jedes nur ein einziges Mal Verwendung fand, wurden in einem Holzkasten so vor ein Inhabad-Spraygerät gesetzt, daß der Hornhautscheitel des zu behandelnden Auges vom Auslaß des Apparates 5 cm entfernt und im Spraykegel zentriert lag. Das 20 min lang mit 1 atü Preßluft bei 35° versprühte Gut war örtliches Jodquellwasser, das zur Eliminierung des vorherrschenden Kochsalzgehaltes bis zur Abscheidung eingedampft und dann durch Verdünnung auf Isotonie eingestellt wurde, so daß es jetzt bei kleinerem Kochsalzgehalt die übrigen Bestandteile höher konzentriert enthielt. Die so hergestellte und von uns laufend verwendete Lösung hatte 177 mg Jod im Liter. Wir bezeichnen sie von nun an einfach als Jodsole. In einem Teil der Fälle war noch 0,25—2,5 μC/ml J^{131} zugefügt.

Ganz kurze Zeit nach Einschalten des Apparates öffneten die Tiere das besprühte Auge und hielten es während des ganzen Versuches ohne Hilfsmittel offen. Um dem versprühten Gut freien Zutritt zum Auge zu schaffen, wurden vorher Wimpern und umgebende Haare zurückgeschnitten. Es wurde entweder nur ein Auge besprüht und das andere zur Gewinnung der Kontrollwerte verwendet oder es wurde das 2. Auge unmittelbar nach dem 1. am selben Apparat besprüht; in verschiedenem zeitlichen Abstand wurde punktiert und das gewonnene Kammerwasser auf Jod, in einigen Fällen auch auf Kochsalz untersucht. Drei Minuten vor jeder Punktion wurde das betreffende Auge mit 1%igem Pantocain in Aqua dest. oder in physiologischer Kochsalzlösung eingetropft und unmittelbar vor der Punktion noch gründlichst mit physiologischer Kochsalzlösung gespült. Das letzte Spülwasser wurde ebenfalls analysiert und war in allen Fällen jodfrei bzw. aktivitätsfrei.

Der Jodgehalt des Kammerwasserpunktates wurde mikrochemisch oder bei den markierten Lösungen durch Aktivitätsmessung (Stoßzählung) bestimmt. Zur Gewinnung von Absolutwerten und gleichzeitigen Ausweitung des Empfindlichkeitsbereiches, wurden die beiden Methoden auch kombiniert.

Für die chemische Bestimmung wie sie in ähnlicher Weise Klein und Scheffer durchführten, wurden die eingewogenen Kammerwasserproben alkalisch verascht, in Aqua dest. aufgenommen und nach Winkler in modifizierter Form direkt titriert. 0,2—0,3 g Kammerwasser standen für eine Bestimmung zur Verfügung. Die Aktivitätswerte wurden mit einem Geiger-Müller-Zählrohr über 0,1 g Kammerwasser, wobei das genaue Gewicht im einzelnen auf der Mikrowaage bestimmt wurde, nach Trocknung bei 60° gemessen. H. Spitzy und H. Skrube führen die Methodik der Analysen in einer gesonderten Arbeit: „Die mikrochemische Bestimmung des Jodgehaltes im Augenkammerwasser und die Möglichkeit einer erweiterten Anwendung mit Hilfe von Radiojod" detailliert aus.

Die Sprühversuche wurden noch durch Eintropfversuche ergänzt, wobei dieselbe Testlösung verwendet wurde und die Behandlung ebenfalls 20 min lang bei je 1 Tropfen alle 30 sec an Kaninchen, die nur ein einziges Mal Verwendung fanden, durchgeführt wurde. Das gleichzeitige Betropfen beider Augen ließ hier einzelne Größen direkt gegeneinanderstellen und so im unmittelbaren Vergleich exakter auswerten. Während zur Besprühung eines Auges 375—400 ml verbraucht wurden, erforderte das Betropfen nur 1,2—1,4 ml Lösung, ein Volumen, das je Einheit leicht mit erhöhter Aktivität markiert werden konnte; die primäre Einwirkung war damit auch präziser lokalisiert. Bei den Radiojodversuchen enthielt

1 ml Tropfflüssigkeit 2,5 μC gegenüber 0,25 μC bei den Sprühversuchen. Die Analysenmethodik war in beiden Gruppen gleich.

Ergebnisse.

Entsprechend unserer Fragestellung begannen wir die Untersuchungen mit Augenbesprühungen bei 13 Tieren. Zur Analyse verwendeten wir vorerst eine direkte chemische Bestimmungsmethode, die jedoch, wie sich bald herausstellte, insofern unzulänglich war, als der Jodgehalt des Kammerwassers zu niedrig lag, um neben dem qualitativen Nachweis noch sichere quantitative Aussagen machen zu können. In der weiteren Folge setzten wir dem Sprühgut von 400 ml noch 8 μC J^{131} zu, kamen aber auch da zu unzureichenden Strahlungswerten, so daß wir, um einen grundsätzlichen Überblick zu gewinnen, uns entschlossen, die geplanten Reihenversuche mit der Eintropfmethode bei erhöhter Aktivität der Jodsole auszuführen und erst dann die Ergebnisse durch Sprühversuche an jenen Punkten zu kontrollieren, an denen wir einen hohen Jodspiegel im Kammerwasser erwarten konnten.

Versuche an 49 Tieren brachten hinsichtlich der zeitlichen Abhängigkeit des Jodgehaltes im Kammerwasser vom Ende der Behandlung aus nach $^1/_8$, $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2, 4, 8 und 16 Std bestimmt, folgendes Ergebnis: Der Halbstundenwert hat den höchsten Jod- bzw. Aktivitätsgehalt, wobei der Anstieg vom Achtelstundenwert aus steil ist, ähnlich steil aber auch der Abfall bis gegen 2 Std hin; der Nullwert wird bei 16 Std erreicht. Abb. 1 stellt diese Verhältnisse dar. Um den Versuchsserien einen gemeinsamen Nenner zu geben, wurde in jeder Probe der Halbstundenwert mit 1 als Bezugsgröße angesetzt, wodurch ein einheitliches Bild der Verhältnisse entstand.

Die Schwankungen in den Aktivitätswerten der Ausgangslösungen berechtigen uns insofern zu diesem Vorgehen, als Vergleiche zeigten, daß die verschiedenen Tiere bei derselben Tropflösung gut übereinstimmende Werte ergaben. So streute die Serie der Halbstundenwerte vom 4. 11. 52, Tabelle 2, zwischen 17 und 25 Stößen je Minute und die Serie der Halbstundenwerte vom 11. 11. 52, Abb. 4, zwischen 62 und 88 Stöße je Minute.

Die Relativwerte sollten nun mit Hilfe der chemischen Analyse des Kammerwassers vor allem jener Proben, die nach den Aktivitätsmessungen den höchsten Jodgehalt erwarten ließen, in Absolutwerte verwandelt werden. Basis war somit der Halbstundenwert, dessen chemische Analyse 2mal übereinstimmend 0,23 mg-% Jod ergab, eine Größe, die noch dadurch besonders gesichert erschien, daß in den Proben der beiden Kontrollaugen kein Jod festzustellen war und der Abfall auf den 2-Std-Wert, der einmal zu 0,07 mg-% und einmal zu 0,12 mg-% bestimmt wurde, mit dem entsprechenden Abfall der Aktivitätswerte

übereinstimmte. Trotz der aufgezeigten Möglichkeit haben wir von der Umrechnung in den Tabellen und Kurven und bei den sonstigen Zahlenangaben der Arbeit doch keinen Gebrauch gemacht, weil sich folgende Diskrepanzen bisher nicht lösten. Im Verhältnis zum Ausgangswert der Sole, dessen Jodgehalt mit 17,7 mg-% festgestellt wurde, liegt der Halbstundenwert des Kammerwassers mit 0,23 mg-% Jod bei 1 : 77. Mißt man aber in einer Verdünnungsreihe die Aktivität der Sole und stellt die Stoßzahlen zu den betreffenden Stoßzahlen des Kammerwasser-Halbstundenwertes in Beziehung, so findet man das Verhältnis

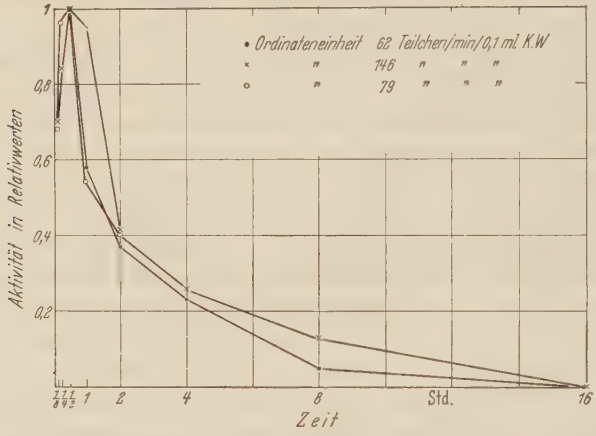


Abb. 1. Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion der Zeit nach 20 min langem Betropfen der betreffenden Kaninchenaugen mit 1 gtt/30 sec einer durch 2,5 μC J^{131} je Milliliter markierten Jodsole. Messung der Aktivität (Teilchenzählung) über 0,1 ml Kammerwasser. Abszisse: Zeitpunkt der Kammerwasserpunktion, gerechnet in Stunden vom Ende der Behandlung an. Ordinate: Relativwerte der Teilchenzahlen (Stoßzahlen). Basis: Halbstundenergebnis mit 62 Teilchen je Minute in der Serie vom 13. 6. 52 (Punkte), mit 146 Teilchen je Minute in der Serie vom 16. 6. 52 (Kreise) und mit 79 Teilchen je Minute in der Serie vom 17. 6. 52, kombiniert mit 2 Werten vom 9. 6. 52 (Kreise). • Ordinateneinheit 62 Teilchen je Minute und 0,1 ml Kammerwasser. × Ordinateneinheit 146 Teilchen je Minute und 0,1 ml Kammerwasser. o Ordinateneinheit 79 Teilchen je Minute und 0,1 ml Kammerwasser.

statt bei 1 : 77 bei 1 : 340. Um vergleichbare Vorabsorptionsgrößen zu haben, wurden die Verdünnungsreihen mit Rinderkammerwasser angesetzt. Verdünnungsgröße und Stoßzahlen liefen proportional, so daß unser Vorgehen einwandfrei schien. Auf diese Verhältnisse werden H. Spitzy und H. Skrube in der bereits zitierten Veröffentlichung noch näher eingehen.

Dem praktischen Zweck der Arbeit entsprechend, versuchten wir nun weiter, ob Jod nach Vorbehandlung der Hornhaut mit aufgetropften Hyaluronidaselösungen leichter permeiert. Daß die Hornhaut Hyaluronsäure enthält, ist von Meyer und Chaffee nachgewiesen. Vor der Jodsole tropften wir 25 „Viscositätseinheiten", gelöst in physiologischer

Kochsalzlösung, verteilt auf 10 min mit je 1 Tropfen alle 30 sec, dagegen tropften wir in das Kontrollauge des gleichen Tieres die Jodsole allein. Abb. 2 bringt das Ergebnis. Es sagt, daß der Joddurchtritt bei einer mit Hyaluronidase vorbehandelten Hornhaut gegenüber einer normalen nicht größer, sondern sogar etwas geringer ist, ein Befund, der prinzipiell mit dem Ergebnis von Woodin übereinstimmt. Um noch die Möglichkeit auszuschließen, daß Hyaluronidase die Durchlässigkeit nur scheinbar herabsetzt, der geringe Jodgehalt des Kammerwassers aber auf vermehrte Abdiffusion aus der Vorderkammer zurückzuführen sei, haben wir die Hyaluronidaselösung in einem weiteren Versuch vom 1. 7. 52 erst nach der Jodapplikation gegeben. Dann aber findet man gegenüber dem Kontrollwert keinen Unterschied, also keine Beschleunigung des Abtransportes. 156 Stöße je Minute gegen 143 Stößen je Minute im Kontrollpunktat. Den sogar leicht erhöhten Wert bei Hyaluronidasenachbehandlung haben wir infolge seiner kleinen Differenz zur Kontrolle als nicht unterschieden angesehen.

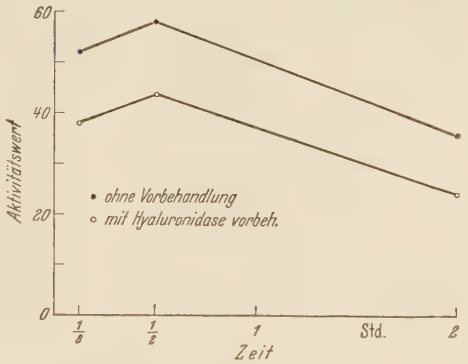


Abb. 2. Versuch vom 18. 6. 52. Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion der Zeit nach Applikation einer Jodsole entsprechend Legende Abb. 1, jedoch mit und ohne Vorbehandlung der Hornhaut durch 25 VE Hyaluronidase. Messung der Aktivität über 0,1 ml Kammerwasser. • Ohne Vorbehandlung; ○ mit Hyaluronidase vorbehandelt. Abszisse: Zeitpunkt der Kammerwasserpunktion, gerechnet in Stunden vom Ende der Behandlung an. Ordinate: Stoßzahlen in Absolutwerten.

Die Fermentversuche brachten uns aber ein anderes Problem nahe. Neben der Möglichkeit, daß die Moleküle der Hyaluronidase selbst oder die aus der Hyaluronsäure der Hornhaut freigesetzten Spaltprodukte infolge ihrer Größe mechanisch den Permeationsweg verlegen und so die Durchgängigkeit der Hornhaut vermindern, könnte der Befund vielleicht auch mit Einflüssen auf Redoxvorgänge in der Hornhaut erklärt werden, wenn beim Durchgang beide Formen des Jods, die elementare wie die ionisierte auftreten und nicht gleichartig permeieren. An Stelle der Fermentvorbehandlung setzten wir also dem Tropfgut Thiosulfat zu und versuchten so, eine eventuell in der Hornhaut stattfindende Elementarisierung zurückzudrängen oder völlig auszuschalten. Wir verwendeten aber hier als Tropflösung nicht wie bisher die Jodsole, sondern eine einfache 0,05 normale Natriumchlorid- bzw. 0,05 normale Thiosulfatlösung mit 2 μg Jod als Jodid je Milliliter, so daß einerseits für das zusätzlich beigefügte J^{131} Trägersubstanz ausreichend vorhanden

war, andererseits aber doch wieder so wenig Jod, daß der reduzierende Körper ein genügendes Übergewicht hatte. Das Ergebnis zeigt Abb. 3. Ab 30 min vom Ende der Behandlung an gerechnet, enthält das Kammerwasser die gleiche Jodmenge, ob nun die Tropflösung mit reduzierender Substanz versetzt war oder nicht. Ganz anders beim $7^1/_2$-min-Wert. Hier erweist sich die reduzierende Tropflösung als schwächer permeierend. Es lag nahe daran zu denken, daß die Jodlösung besonders nach dem Zusatz des Isotops allein schon genügend elementares Jod enthält, um die Zacke im Bereich der ersten 30 min

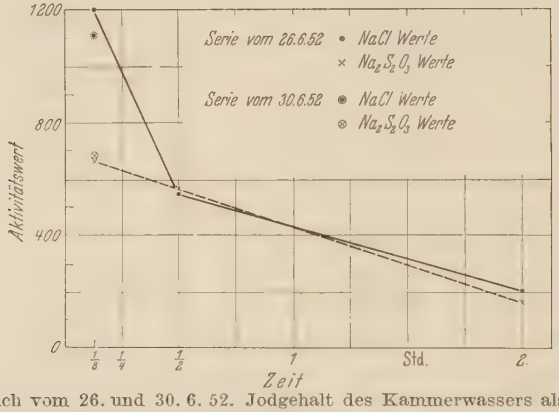


Abb. 3. Versuch vom 26. und 30. 6. 52. Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion der Zeit nach 20 min langem Betropfen des Kaninchenauges mit 1 gtt/30 sec einer Jodidlösung 0,2 mg-% Jod gelöst in 0,05 n Natriumchlorid (ausgezogene Kurve) oder in 0,05 n Thiosulfat (punktierte Kurve) enthaltend. Durchgehende Markierung aller Proben mit 2,5 μC J^{131} je Milliliter Messung der Aktivität über 0,1 ml Kammerwasser. Abszisse: Zeitpunkt der Kammerwasserpunktion, gerechnet in Stunden vom Ende der Behandlung an. Ordinate: Aktivität in Stößen je Minute. Die Wertepaare einer Ordinate jeweils am selben Tier bestimmt. Rechtes Auge Natriumchloridlösung, linkes Auge Thiosulfatlösung.

zu verursachen. Wir versetzten also die Tropflösung unmittelbar vor dem Gebrauch mit Aktivkohle, schüttelten und filtrierten, eine Maßnahme, die Stempel zur Befreiung einer Lösung von elementarem Jod empfiehlt. Die Ergebnisse dieser Versuche sind in Tabelle 1 zusammengefaßt und entsprechen Abb. 3. Wegen des einen herausfallenden Wertes Tier Nr. 56 wurde der Versuch noch 2mal wiederholt, Nr. 57 und 58, und das Ergebnis entsprach jetzt wieder den vorhergehenden Serien. Wenn also eine reine Jodidlösung bei Anwesenheit reduzierender Körper langsamer permeiert als bei Fehlen solcher Körper, ein Befund der überdies für die menschliche Haut schon von Günther erhoben wurde und wenn wir annehmen, die festgestellten Unterschiede seien eine Folge der Reduktionskraft des zugesetzten Körpers und nicht eine Folge seiner sonstigen Eigenschaften, so dürfen wir Redoxvorgänge in der Hornhaut für die Förderung, bzw. Hemmung der Jodpermeation verantwortlich machen. Freilich ist die Annahme, daß die

Tabelle 1.

Datum	Kaninchen			Tropflösung[1]	Behandlung mit 1 gtt/30 sec		Zeit der Punktion	Kammerwasseraktivität. Stöße je 0,1 ml/min bei Tropflösung mit	
1952	Nr.	Gewicht kg	Auge	Verbrauch ml	von	bis		$Na_2S_2O_3$	NaCl
24. 10.	53	2,6	rechtes	1,2	15^{46}	16^{06}	18^{06}	76	
			linkes	1,4	15^{46}	16^{06}	18^{06}		89
24. 10.	54	2,7	rechtes	1,3	16^{08}	16^{28}	16^{58}	218	
			linkes	1,2	16^{08}	16^{28}	16^{58}		212
27. 10.	55	2,2	rechtes	1,4	15^{40}	16^{00}	$16^{07,5}$	170	
			linkes	1,4	15^{40}	16^{00}	$16^{07,5}$		221
27. 10.	56	2,1	rechtes	1,4	16^{20}	16^{40}	$16^{47,5}$	468	
			linkes	1,2	16^{20}	16^{40}	$16^{47,5}$		354
28. 10.	57	2,2	rechtes	1,3	16^{00}	16^{20}	$16^{27,5}$	540	
			linkes	1,3	16^{00}	16^{20}	$16^{27,5}$		725
28. 10.	58	2,3	rechtes	1,3	16^{55}	17^{15}	$17^{22,5}$	478	
			linkes	1,4	16^{55}	17^{15}	$17^{22,5}$		1031

[1] Markiert durch 2,5 μC J^{131} je Milliliter bei 2 μg Trägerjod (Jodid) je Milliliter, behandelt mit Aktivkohle und in 0,05n Thiosulfat oder 0,05n Natriumchlorid gelöst.

Tabelle 2.

Datum	Kaninchen			Tropflösung[1]		Behandlung mit 1 gtt/30 sec		Zeit der Punktion	Kammerwasseraktivität Stöße je 0,1 ml je Minute
1952	Nr.	Gewicht kg	Auge	Prozentgehalt NaCl	Jodid μg/ml	von	bis		
4. 11.	63	2,4	rechtes	1	100	9^{32}	9^{52}	10^{22}	25
			linkes	1	20	9^{32}	9^{52}	10^{22}	28
4. 11.	64	2,4	rechtes	1	100	9^{55}	10^{14}	10^{44}	17
			linkes	1	4	9^{55}	10^{14}	10^{44}	20
4. 11.	65	2,5	rechtes	1	100	11^{25}	11^{45}	12^{15}	18
			linkes	0,2	100	11^{25}	11^{45}	12^{15}	177
4. 11.	66	2,2	rechtes	1	100	11^{46}	12^{06}	12^{36}	22
			linkes	0,04	100	11^{46}	12^{06}	12^{36}	328

[1] Markiert durch 2,5 μC J^{131} je Milliliter.

Wirksamkeit 0,05 normaler Thiosulfatlösung in der Hornhaut nur in dieser einen Richtung liegt, noch durchaus nicht erwiesen und es wird weiterer Untersuchungen bedürfen, ehe eine sichere Aussage dazu gemacht werden kann. Jedenfalls sprechen die Untersuchungen F. P. Fischers (1929) über Vitalfärbung des vorderen Bulbusabschnittes, die zur Feststellung führten: „Das Epithel der Hornhaut ist sekundärer Sauerstoffart im Sinne Unnas“ zugunsten der Hypothese.

Von den bisherigen Ergebnissen weichen die in der Abb. 3 und der Tabelle 1 aufgeführten in 2 Punkten ab. Erstens liegen die Werte alle viel höher und zweitens liegt das Maximum nicht bei 30 min, sondern weit früher. Für diese beiden Unterschiede mußte die andere Zusammensetzung der Tropflösung verantwortlich gemacht werden und zwar entweder der verminderte Jodgehalt oder der erniedrigte osmotische Druck der Lösung. Diese Alternative zu prüfen, variierten wir, ausgehend von einer 1%igen bzw. 1,25%igen Natriumchloridlösung mit 100 μg Jod je Milliliter, in 2 verschiedenen Reihen einmal den Kochsalzgehalt und einmal den Jodgehalt. Konstant blieb die jeder Probe zugesetzte Menge Radiojod. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2, Versuch vom 4.11.52 und Abb. 4, Versuch vom 11.11.52 niedergelegt. Sie zeigen neben einer ganz geringfügigen Abhängigkeit der Hornhautdurchlässigkeit vom vorgelegten Jodgehalt in Richtung gesteigerter Permeation bei kleineren Jodgehalten, eine überaus starke Abhängigkeit vom osmotischen Druck der Tropflösung, so daß damit die erhöhten Werte der hypotonischen Thiosulfatreihen erklärt sind. Darüber hinaus aber läßt sich nun aus dem Befund der zeitlichen Vorverschiebung des Maximums der Kammerwasserkonzentration schließen, daß Jod aus hypotonischen Lösungen nicht nur stärker, sondern auch schneller durch die Hornhaut dringt.

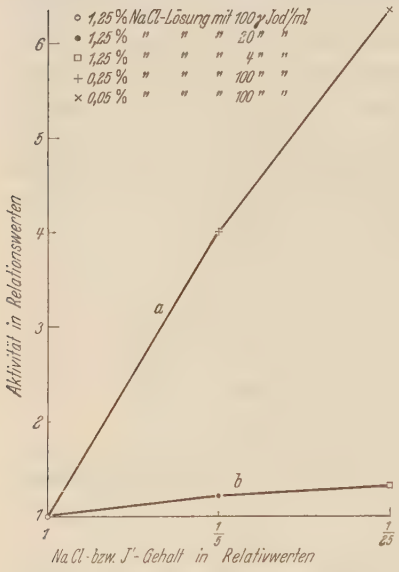


Abb. 4. Versuch vom 11. 11. 52. Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion des osmotischen Druckes der Tropflösung (Kurve a) und ihres Jodidgehaltes (Kurve b). Messung der Aktivität über 0,1 ml Kammerwasser nach 20 min langem Betropfen des Kaninchenauges mit Lösungen bei konstantem Kochsalzgehalt (1,25 %) und verschiedenem Jodidgehalt (100, 20, 4 μg J′ je Milliliter) oder bei konstantem Jodidgehalt (100 μg J′ je Milliliter) und verschiedenem Kochsalzgehalt (1,25, 0,25, 0,05 %). Markierung der 5 verschiedenen Tropfflüssigkeiten mit der gleichen Menge: 2,5 μC/ml J^{131}. Abszisse: Relativwerte im Gehalt der Tropflösung entweder hinsichtlich Kochsalz: Kurve a oder hinsichtlich Jodid: Kurve b. Basis: 1,25 % NaCl und 100 μg J′ je Milliliter. Ordinate: Stoßzahlen in Relativwerten bezogen auf die Aktivität der 1,25 % NaCl und 100 μg J′ je Milliliter enthaltenden Lösung als Einheit. Basis: 88 Stöße je Minute (Punkte), 87 Stöße je Minute (Quadrate), 64 Stöße je Minute (stehende Kreuze), 62 Stöße je Minute (liegende Kreuze).

Zum Ausgangspunkt der Untersuchungen zurückkehrend, haben wir nun Kaninchenaugen mit markierter Jodsole nach der im methodischen Teil beschriebenen Art besprüht. Tabelle 3 bringt das Ergebnis. Wenn sich auch ein besonders hoher Wert nur bei dem Tier Nr. 46

Tabelle 3.

Datum 1952	Kaninchen Nr.	Gewicht kg	Auge	Versprühte Jodsole[1] ml	Besprühung von	bis	Zeit der Punktion	Kammerwasser Jodgehalt mg-%	Stoßzahlen je 0,1 ml je Minute
1. 7.	46	3,9	linkes	375	15^{45}	16^{05}	16^{35}		172
			rechtes	0			16^{35}		19
3. 11.	61	2,7	linkes	400	11^{12}	11^{32}	12^{02}	0,23	
			rechtes	0			12^{02}	<0,03	
3. 11.	62	2,6	linkes	385	11^{35}	11^{55}	12^{25}		22
			rechtes	0			12^{25}		2
6. 11.	67	2,8	linkes	400	11^{39}	11^{52}	12^{22}		26
			rechtes	0			12^{22}		3
6. 11.	68	2,7	linkes	400	11^{18}	11^{31}	12^{01}	0,20	
			rechtes	0			12^{01}	<0,03	

[1] Markiert durch 0,25 μC J^{131} je Milliliter.

fand, so sind doch gegenüber den entsprechenden Eintropfversuchen die Kammerwasserwerte alle hier relativ höher. Die Aktivität der versprühten Lösung war 0,25 μC/ml gegenüber 2,5 μC/ml bei den Eintropfversuchen. Natürlich war die verbrauchte Menge bei den Sprühversuchen viel größer, 375—400 ml gegenüber 1,2—1,4 ml und dementsprechend die absoluten Aktivitätswerte 100 μC gegenüber 3,5 μC. Bei gegebener Jodkonzentration erreicht man also mit der Besprühung einen höheren Jodspiegel im Kammerwasser als mit dem Eintropfen in der beschriebenen Art.

Als Ursache dafür kommen mehrere Faktoren in Betracht. Einer davon ließ sich leicht prüfen, inwieweit nämlich eine dauernde Neubenetzung der Hornhaut in kleinsten Zeitabständen, wie sie mit dem Besprühen infolge des geringen Tropfenintervalles gegeben ist, gesteigerte Wirksamkeit besitzt. So betropften wir 20 min lang das eine Auge alle 10 sec oder aber alle 60 sec, das andere Auge vergleichsweise alle 30 sec, also im üblichen Tropfenintervall. Abb. 5 zeigt die Zunahme des Jodkammerwasserspiegels mit Erhöhung der Tropfenzahl und läßt so eine dauernde Berieselung wirksamer erscheinen als distinktes Eintropfen.

Weiters war die Frage zu prüfen, ob zwischen dem Aktivitätsgehalt im Kammerwasser und jenem in der Tropfflüssigkeit Proportionalität besteht. Der entsprechende Versuch vom 13. 6. ergab bei 0,8 μC J^{131} je Milliliter Tropflösung einen Kammerwasserstundenwert von 16 Stößen gegenüber 36 Stößen bei 2,4 μC und im Versuch vom 16. 6. fanden sich beim selben Aktivitätsverhältnis Halbstundenwerte von 46 gegenüber 146 Stößen. Proportionalität scheint also grundsätzlich

vorhanden zu sein. Abweichungen aber können schon allein daraus resultieren, daß in der Mischung von Aktivität und Träger besonders nach Verdünnung des einen Anteiles das gegenseitige Verhältnis der beiden Jodzustandsformen, die in einem ähnlichen Zusammenhang bereits herausgestellt wurden, verändert ist, ein Fragenkomplex, mit dem wir uns derzeit besonders beschäftigen. Die Ergebnisse sollen Gegenstand einer späteren Veröffentlichung sein.

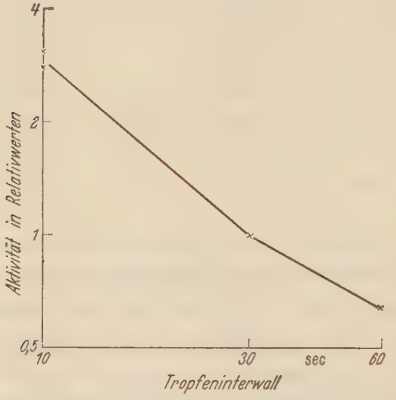


Abb. 5. Versuch vom 23. und 29. 10. 52. Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion des Tropfenintervalles der 20 min dauernden Betropfung des Kaninchenauges mit Jodsole, zusätzlich je Milliliter 2,5 μC J^{131} enthaltend. Messung der Aktivität über 0,1 ml Kammerwasser. Abszisse: logarithmisch geteilt. Tropfenintervall in Sekunden. 10 = 120 gtt/20 min, 30 = 40 gtt/20 min, 60 = 20 gtt/20 min. Ordinate: logarithmisch geteilt. Stoßzahlen in Relativwerten. Basis: 255, 113, 208 Stöße je Minute entsprechend dem Tropfenintervall von 30 sec.

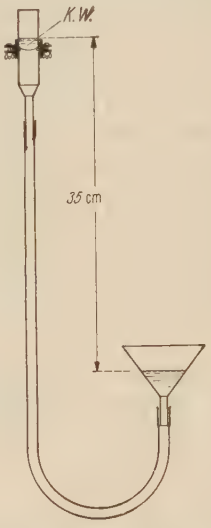


Abb. 6. Modellanordnung. In einem Thiessen-Ultrafiltriergerät an Stelle der Membran plus Siebplatte die Rinderhornhaut mit Epithelschicht nach unten eingespannt. Bulbusinnendruck nachgeahmt durch negativen Druck der „Außenlösung". *K.W.* = 2 ml Rinderkammerwasser unter Normaldruck. Wechsel der „Außenlösung" durch Spülung mittels eines dünnen, durch den Trichter und den relativ weiten Verbindungsschlauch geführten und bis zur Hornhaut vorgeschobenen „Innen"-Schlauches.

Schließlich interessierten uns noch die zeitlichen Verhältnisse der reinen Hornhautpermeation, wenn im Kammerwasser Austauschvorgänge fehlen. Modellversuche an überlebenden Rinderhornhäuten, die in einem Ultrafiltrationsgerät nach Thiessen an Stelle der Siebplatte plus Filter, wie in Abb. 6 dargestellt, eingespannt waren, sollten uns da weiterhelfen. Der Augeninnendruck war ersetzt durch den negativen Außendruck von 35 cm Wasser, worunter hier nicht Aqua dest. sondern die übliche Jodsole mit Aktivitätszusatz zu verstehen ist. Die Lösung war also gleichzeitig Außenflüssigkeit, während als Innenflüssigkeit 2 ml frisch punktiertes Rinderkammerwasser Verwendung fand, das in den oberen Ansatz eingefüllt wurde und unter Normaldruck stand. Um Verdunstungsverluste hintanzuhalten, wurde der Ansatz mit einer aufgelegten Glasplatte verschlossen und nur geöffnet, wenn eine Kammerwasserprobe, 0,1 ml, nach $^1/_8$, $^1/_4$, $^1/_2$, 1, 2, 4, 8 und 16 Std herauspipettiert wurde. Das Versuchsergebnis zeigt Abb. 7. Die Volumsverminderung des Kammerwassers mit jeder Entnahme ist in den Werten rech-

nerisch berücksichtigt. Die 3 Kurven entsprechen den 3 Fällen, „a" einer dauernden Aktivitätseinwirkung, „b" einer nach 20 min durch ein Luftpolster zwischen Hornhautepithel und „Außenlösung" unterbrochenen Einwirkung und „c" einem Ersatz der Jodlösung nach 20 min durch 0,9%iges Natriumchlorid. In letzterem Fall wurde besonders darauf geachtet, daß während des Spülens die Hornhautoberfläche luftblasenfrei bleibt und so Diffusionsvorgänge an der ganzen Grenzfläche ungehindert stattfinden können. Die Bedeutung der Modellversuche ist natürlich durch die zunehmende Pathobiose des Gewebes eingeschränkt. Aber es zeigen ja gerade die Anfangswerte, bei denen Absterbevorgänge noch am wenigsten ins Gewicht fallen, die stärksten Jodaufnahmen ins Kammerwasser und sie zeigen weiter, daß das Kammerwasser vom Jod der Außenflüssigkeit erst nach

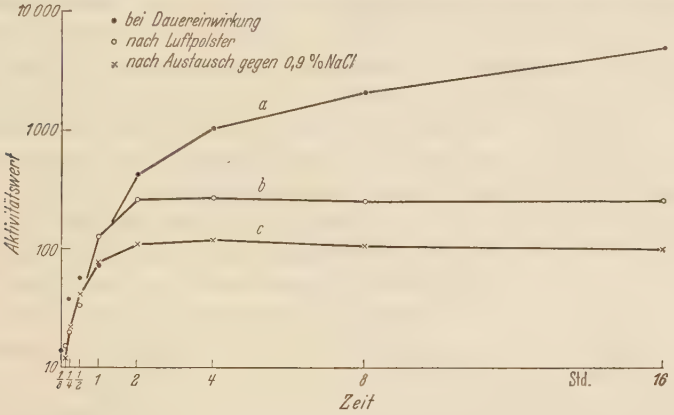


Abb. 7. Modellversuche vom 23. 9., 6. 10. und 31. 10. 52. Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion der Zeit, Kurve a: bei dauernder Einwirkung einer mit 1 μC/ml J^{131} markierten Jodsole, Kurve b: bei Unterbrechung der Einwirkung nach 20 min durch ein Luftpolster (2 ml) zwischen Hornhautepithel und „Außenflüssigkeit"; Kurve c: bei Unterbrechung der Einwirkung nach 20 min durch Ersatz der Außenflüssigkeit gegen physiologische Kochsalzlösung. Abszisse: Zeitpunkt der Kammerwasserentnahme, gerechnet in Stunden vom Beginn des Versuches minus 20 min. Ordinate: logarithmisch geteilt. Aktivität in Stößen je Minute je 0,1 ml Kammerwasser.

rund 20 min erreicht wird. Zur Zeit Null, das ist 20 min nach Versuchsbeginn, konnte Aktivität in Serie „c" überhaupt noch nicht nachgewiesen werden. Weil dieser Wert der logarithmischen Ordinatenteilung wegen im Kurvenbild nicht Platz findet, sei er hier besonders angeführt. Das unterschiedliche Verhältnis der Kurve „a" gegenüber „b" und „c" braucht kaum begründet zu werden, es entspricht dem verschiedenen Versuchsansatz. Daß aber die Kurven „b" und „c" bis 30 min steil ansteigen und ab 2 Std horizontal weiterverlaufen, ist doch insofern bemerkenswert, als in den Versuchen am lebenden Auge der 30-min-Wert durch den höchsten Kammerwasserspiegel ausgezeichnet ist, von diesem Zeitpunkt an das Kammerwasser somit weniger Jod aufnimmt als es abgibt. Die Anordnungen, mit denen die Kurven „b" und „c" gewonnen wurden, kommen auch den natürlichen Verhältnissen bei Augenbesprühung am nächsten. Vergleicht man beim Modellversuch in Verdünnungsreihen die Stoßzahlen der markierten Jodsole mit den zugehörigen Kammerwasserzahlen, so ergibt das für den Halbstundenwert ein Verhältnis der Konzentration von Kammerwasser zur Sole wie 1 : 350. Wie bereits früher ausgeführt, war das entsprechende Verhältnis am lebenden Auge 1 : 340.

Der horizontale Teil der Kurve „c" bedeutet, daß ein Aktivitätsverlust durch Rückdiffusion aus dem Kammerwasser in die Jodid- und Aktivitäts-freie Ersatzlösung nicht erkennbar ist. In einem weiteren Modellversuch wurden die eingebrachten 2 ml Kammerwasser mit Aktivität, 50 μC in 0,2 ml isotonischer Jodidlösung, direkt versetzt. Außenflüssigkeit war eine 0,9%ige Kochsalzlösung. Auch hier ergab sich über die Versuchsdauer von 16 Std kein Aktivitätsverlust.

Besprechung der Ergebnisse.

Die Besprühung von Kaninchenaugen mit Jodquellwasser nach Art des am Ort üblichen therapeutischen Vorgehens oder ersatzweises, dem Vorbild aber möglichst angepaßtes Betropfen der Kaninchenaugen, ergibt bei 20 min Behandlungsdauer einen vom Zeitpunkt der Entnahme stark abhängigen Jodgehalt des Kammerwassers. Sein Nullwert fällt mit dem Ende der Behandlung, dem Beginn unserer Zeitzählung (Nullpunkt der Abszissen in Abb. 1 und 7) zusammen, von da aus steigt der Jodgehalt rasch bis zum ausgeprägten Maximum bei 30 min an, fällt fast ebensoschnell zum 2-Std-Wert hin ab und erreicht erst wieder den Nullwert bei 16 Std. Den Jodgehalt des Kammerwassers als Funktion der Zeit, gerechnet vom Ende 1-stündiger Instillationsserien an, hat Gala bereits zu bestimmen versucht, kam aber in dieser Hinsicht zu keinem brauchbaren Ergebnis. Die von ihm dazu veröffentlichte Tabelle, in der die positiven Werte an der Grenze der Nachweisbarkeit liegen, läßt vermuten, daß der Nachweis nur infolge Verschleppung der Tropflösung in das Auginnere gelang, weil immer nur dann, wenn sofort nach den Instillationen punktiert wurde, das Ergebnis positiv war. Bei den von Grönvall und von Maurice veröffentlichten Ergebnissen aus ähnlichen Versuchen mit Citrat bzw. Na^{24} waren Außenlösung und Hornhaut dauernd in Kontakt. Soweit aber trotz der anderen Methodik ein Vergleich noch möglich bleibt, stimmen jene und unsere Ergebnisse überein. Der steile Abfall, den wir im Zeitraum von 30—120min feststellten, kann natürlich nur auf Diffusion oder Konvektion aus dem Kammerwasser beruhen. Entsprechend den präzise übereinstimmenden Ergebnissen aus 2 verschiedenen Serien von Barany und Kinsey und Kinsey und Barany einerseits und von Goldmann andererseits, wonach das Minutenvolumen des Kammerwasserdurchflusses 1,1%, das sind beim Menschen 2 mm^3, beim Kaninchen 2,75 mm^3 beträgt, muß man annehmen, daß für den Jodabtransport die Konvektion gegenüber der Diffusion quantitativ stark zurücktritt. Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von Cagianut und Verrey, die bei Markierung des Kammerwassers mit D_2O einen Schwund auf die Hälfte in 2,7 min fanden, allerdings nur dann, wenn der Blutkreislauf erhalten war; am enucleierten Auge vermißten sie die Abnahme von D_2O. Dementsprechend schreiben sie der Diffusion in dem Glaskörper eine nur unbedeutende Größe zu. Daß Jod vom

Kammerwasser aus in die Augenmedien besonders leicht aufgenommen wird, geht aus den Untersuchungen von Potts und Johnson mit intraokularen Gaben von J^{131} besonders deutlich hervor. Für den Jodabfall im Kammerwasser ist aber nach den Bestimmungen am Modell die Rückdiffusion durch die Hornhaut nicht verantwortlich zu machen. F. P. Fischer (1929, 1931) spricht auf Grund seiner Untersuchungen über die Penetration von Kochsalz und sauren Farbstoffen von gerichteter, ja sogar von irreziproker Permeabilität. Mit modernen Methoden, die einer mathematischen Behandlung besonders gut zugängliche Werte lieferten, wurde das Problem der Hornhautdiffusion von Cogan, Dawson, Grönvall, Kinsey, Potts und Johnson neu in Angriff genommen. Die wichtige Frage, welche Kräfte dabei wirken, ob nur passive, die den Donan-Gesetzen folgen, oder auch energieverbrauchende, die auf Mechanismen wie dem aktiven Natriumtransport beruhen, entscheidet sich offensichtlich zugunsten des zusätzlichen aktiven Transportes. Trotzdem hält es Maurice für sehr wahrscheinlich, daß die Hauptmenge der permeierenden Stoffe passiv zwischen den Zellen von Epithel und Endothel durchtritt. Nach den Ergebnissen des Autors verstärkt schon eine leichteste mechanische Irritation der Epithelien, z. B. ein Rühren im Hornhautbad, das Eindringen. Die erhöhte Hornhautdurchlässigkeit für Jod bei Aufsprühung des Gutes gegenüber dem einfachen Auftropfen findet so ihre Erklärung, natürlich nur bei Einbeziehung der anderen Varianten, vor allem der Schichtdicke, in welcher das Behandlungsgut die Hornhaut benetzt und der Schnelligkeit, mit der es erneuert wird. Behandlungsgut war in allen unseren Versuchen, soweit sie in diesem Teil der Veröffentlichung besprochen wurden, eine auf Isotonie eingestellte Sole örtlicher Quellen mit einem Jodidgehalt von 17,7 mg-% Jod, zum Teil mit 0,25—2,5 μC J^{131} je Milliliter markiert. Der Jodgehalt lag somit weit unter jenen Werten, mit denen bisher in solchen Versuchen gearbeitet wurde. Die Größe an sich aber muß, wie Nakamura nachwies und wie auch aus Abb. 3 Kurve b dieser Arbeit hervorgeht, als ein besonderer Faktor gewertet werden.

Die Markierung der Lösung wurde besonders deshalb mit so geringen Mengen Radiojod durchgeführt, weil wir auf alle Fälle eine Schädigung des der Strahlung in erster Linie ausgesetzten und auch für Strahlung sehr empfindlichen Epithels entsprechend den Ergebnissen von Sallmann und Dillon vermeiden wollten. Durch Messung der Fluoresceinkonzentration des menschlichen Kammerwassers in situ nach intravenösen Gaben stellte Goldmann, wie bereits erwähnt, fest, daß das Minutenvolumen des Kammerwasserdurchflusses 1,1% beträgt. Kinsey und Barany bestimmten dieselbe Größe am Kaninchen mit ebenfalls 1,1%. Hinsichtlich der Durchlässigkeit der Kammerwasserschranke fand der Autor beim Menschen kleinere Werte als Yoshida. Goldmann

zieht aus diesen Vergleichen den Schluß, daß trotz einzelner quantitativer Unterschiede im Verhalten des menschlichen Auges gegenüber dem Kaninchenauge prinzipiell doch Gleichheit besteht.

Zusammenfassung.

Nach Art des am Ort üblichen therapeutischen Vorgehens wurden Kaninchenaugen mit Jodquellwasser bei einem Jodidgehalt von 17,7 mg-% Jod 20 min lang besprüht oder gleich lang mit 2 Tropfen je Minute eingetropft. 30 min später besitzt das Kammerwasser den höchsten Jodgehalt mit 0,23 mg-%. Der steile Anstieg dazu beginnt etwa am Ende der Behandlung, der Nullwert wird erst nach 16 Std wieder erreicht. Besprühen ist wirksamer als Betropfen. Aus hypotonischen Lösungen permeirt Jod schneller und in relativ größerer Menge als aus isotonischen Lösungen. Hyaluronidase steigert die Hornhautdurchlässigkeit für Jod nicht. Die Frage der Zustandsformen des Jods beim Durchtritt durch die Hornhaut wird diskutiert.

Herrn Dr. Franz Schubert, Bad Hall, sei für wertvolle Anregungen herzlich gedankt. — Für die Übersetzung der tschechischen Originalliteratur danken wir Herrn Dr. Hans Schwarz, Bad Hall.

Literatur.

Antonibon, A.: Ann. Ottalm. **57**, 58, 134 (1929). — Bárány, E., and V. E: Kinsey: Amer. J. Ophthalm. **32**, 177 (1949). — Cagianut, B., et Fl.Verrey. Annales d'Ocul. **182**, 649 (1949). — Cogan, D. G., and V. E. Kinsey: Arch. of Ophthalm. **27**, 466 (1942). — Cogan, D. G., and V. E. Kinsey: Arch. of Ophthalm. **28**, 661 (1942). — Davson, H.: Brit. J. Ophthalm. **33**, 175 (1949). — Fischer, F. P.: Arch. Augenheilk. **98**, 41 (1927); **100/101**, 480 (1929). — Klin. Mbl. Augenheilk. **86**, 298 (1931). — Gala, A.: Čas. lék. česk. **67**, 121 (1928). — Gallenga, R.: Rass. ital. Ottalm. **1**, 555 (1932). — Goldmann, H.: Ophthalmologica (Basel) **119**, 65 (1950). — Grönvall, H.: Acta ophthalm. (Køben.) Suppl. **14**, 229 (1937). — Günther, G.: Prager Z. Tiermed. **1**, 55 (1926). — Kinsey, V. E., and E. Bárány: Amer. J. Ophthalm. **32**, 189 (1949). — Kinsey, V.E., and D. G. Cogan: Arch. of Ophthalm. **28**, 272 (1942). — Kinsey, V. E., and D. G. Cogan: Arch. of Ophthalm. **28**, 449 (1942). — Klein, N., u. L. Scheffer: Arch. f. Ophthalm. **128**, 460 (1932). — Maurice, D. M.: J. of Physiol. **112**, 367 (1951). — Mayer, K., and E. Chaffee: Amer. J. Ophthalm. **23**, 1320 (1940). — Nakamura, B.: Klin. Mbl. Augenheilk. **70**, 195 (1923). — Potts, A. M., and L. V. Johnson: Amer. J. Ophthalm. **33**, 405 (1950). — Rios-Sasiain, M., y A. Toledano-Jimenez: Arch. Soc. Oftalm. hisp. amer. **10**, 380 (1950). — Rohbeck, M.: Klin. Mbl. Augenheilk. **117**, 405 (1950). — Sallmann, L., u. B. Dillon: Wien. klin. Wschr. **1949**, 714. — Spitzy, H., u. H. Skrube: Biochem. Z. (im Druck). — Stempel, B.: Z. analyt. Chem. **133**, 412 (1951). — Woodin, A. M.: Brit. J. Ophthalm. **34**, 375 (1950). — Yoshida, Y.: Arch. Augenheilk. **100/101**, 470 (1929).

Dr. K. Hagmüller, Bad Hall (Österr.)
Physiol. Abt. des Paracelsus-Institutes.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie, Bd. 154, S. 125—134 (1953).

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Wien
(Vorstand: Prof. Dr. G. Schubert).

Über den retinalen Auslösungsmechanismus der Opticusaktivität.

Von

G. Schubert.

Mit 5 Textabbildungen.

Einleitung.

Bei Ableitung vom Opticus können neben den den Einzelimpulsen entsprechenden hochfrequenten Spitzenpotentialen (spikes) langsam ablaufende Potentialschwankungen (slow potentials) abgeleitet werden (Bernhard 1940; Bartley und Bishop 1942; Adrian 1946; Noell und Chinn 1950; Schubert 1952). Diese elektrotonischen Potentiale haben nach Bernhard (1940, 1942) ihre Analogie in den slow potentials, welche von den Rückenmarkwurzeln, so z. B. von den Vorderwurzeln, abgeleitet werden können bei reflektorischer Erregung der motorischen Neurone. In diesen elektrotonischen Potentialen kommt nach der heutigen Auffassung die elektrotonisch fortgeleitete Depolarisation bzw. die Umkehr der Ruhepolarisation der motorischen Zellgruppen zum Ausdruck. Übertragen auf die elektrotonischen Potentiale des Opticus (Opt. EP) bedeutet dies, daß diese der Erregung der Ganglienzellgruppen der Retina zuzuordnen sind. Die Frage, inwieweit diese Opt. EP mit den langsamen Potentialschwankungen, wie sie in den Teilkomponenten des ERG zum Ausdruck kommen, in Beziehung stehen bzw. durch diese ausgelöst werden, war bereits Gegenstand experimenteller Untersuchungen. So bestimmte Bernhard (1942) am isolierten Froschauge die zeitliche Folge von P III, P II und Opt. EP und fand, daß diese Potentiale in der angeführten Reihe einander folgen. P III hat die kürzeste, die Opt. EP die längste Latenzzeit. Allerdings begegnet die genaue Bestimmung derselben technischen Schwierigkeiten; auch können die Opt. EP nicht am Ort ihrer Entstehung abgegriffen werden, so daß nicht mit Sicherheit angegeben werden kann, ob sie gleichzeitig mit P II auftreten oder diesem nachfolgen. Allgemein werden aber die Opt. EP als das elektrotonische Abbild des ERG betrachtet (Schäfer 1942) und insonderheit P II bzw. die b-Welle in engste Beziehung zum Generatorpotential der Opticusentladungen gebracht (Bernhard 1942, Granit 1947). Demgemäß besteht die Ansicht, daß zwischen den einzelnen nervösen Zellagern der Retina die Erregungsübertragung auf elektrotonischem Wege und nicht durch Aktionspotentiale erfolgt.

Den Ergebnissen von Bernhard am Froschauge stehen die am Katzenauge in situ gewonnenen gegenüber. Hier gehen nämlich die Opt. EP der Komponente P II bzw. der b-Welle des ERG zeitlich voran, d. h. die Amplitude der Opt. EP erreicht ihr Maximum in dem Zeitmoment, in welchem die b-Welle eben beginnt (Schubert 1952). Ob dies für alle Reizintensitäten gilt, ist allerdings eine offene Frage. In der vorliegenden Untersuchung sollen diese Verhältnisse einer eingehenden Prüfung unterzogen und versucht werden, die Beziehung zwischen den Opt. EP und den intraretinalen Potentialen festzulegen. Da P II bzw. die b-Welle der Aktivität des Stäbchenapparates zuzuordnen ist (s. bei Schubert und Bornschein 1952), betrifft ihre Beziehung zur Opticuserregung nur das Sehen, bei welchem dieser Apparat dominiert, das ist das scotopische Sehen. Der Frage nach dem Generatorpotential bei photopischem Sehen, das unter der Dominanz des Zapfenapparates steht, wurde bisher überhaupt nicht nähergetreten.

In Anbetracht der neuen Untersuchungen betreffend die synaptische Erregungsübertragung erscheint es angezeigt, den Begriff der Opt. EP festzulegen. Die Aktivität eines Neurons hat ihr elektromotorisches Äquivalent in Spitzenpotentialen (spikes). Eingeleitet wird dieselbe durch Membrandepolarisation des Zellkörpers durch synaptische Erregung. Diese Membrandepolarisation ist nach Brook, Coombs and Eccles (1952) bei intracellularem Abgriff das „synaptische Potential" („Synaptic potential"). Dasselbe wird über polarisierbare Strukturen der Nervenfaser elektrotonisch weitergeleitet und kann von dieser abgegriffen werden. Demgemäß sind die Opt. EP identisch mit den direkt unter Amplitudenabnahme weitergeleiteten synaptischen Potentialen der Ganglienzellen (s. auch unten S. 133).

Methodik.

Katzen als Versuchstiere, in Äthernarkose Tracheal- und Venenkanüle (V. jugularis) gelegt; weitere Präparation und Untersuchung mit Curare (Syntubin 1 mg/kg alle 10 min intravenös), künstliche Atmung (Starling-Pumpe). Präparation des N. opticus am hängenden Gehirn nach Schubert ohne jede Störung der Durchblutung des Auges und des Sehnerven. Potentialableitung: Differente Elektrode: chlor. Silberdraht (0,1 mm Durchmesser) in Glascapillare, Spitze 0,2 mm herausragend, mittels Mikromanipulator in den Nerven eingestochen. Erdelektrode in Winkel der Hautwunde. Auge atropinisiert. ERG-Ableitung von der Cornea ohne Eröffnung der Vorderkammer: Serre fine am Limbus.

Optische Reizvorrichtung: Tubus mit batteriebetriebener Lampe (6 V, 15 W), Opalglasscheibe, Photoverschluß und Filterhalter. Intensitätsabstufung mittels Graufilter. Reizfeld 8—10 cm vor dem Auge, 2 cm Durchmesser, maximale Reizintensität 13×10^4 asb; Reizdauer: 0,5 sec, Adaptation bei Versuchen angeführt.

Verstärkung: Grass-Vorverstärker P-4, Aufnahmen teils mit, teils ohne Frequenzfilter in der Eingangsstufe, Registrierung mittels Kathodenstrahloscillograph (4000 V Nachbeschleunigung) und Photokymographion (170 mm sec Filmgeschwindigkeit). Reizmarkierung mittels Photoelement, Zeitschreibung: 50 Hz. 228 Aufnahmen.

Ergebnisse.

Um die zeitliche Beziehung zwischen b-Welle und den Opt. EP zu erfassen, wurden beide Potentialschwankungen am gleichen Tier unter

gleichen Bedingungen (10 min Dunkeladaptation) bei zunehmender Belichtungsstärke aufgenommen (Abb. 1). Die Opt. EP stellen einen komplexen Schwingungszug dar, bestehend aus 2 Hauptgruppen, nämlich einer rasch ablaufenden und hohen 1. Gruppe, welche bei zunehmender Reizstärke in mehrere Teilschwingungen zerfällt, also

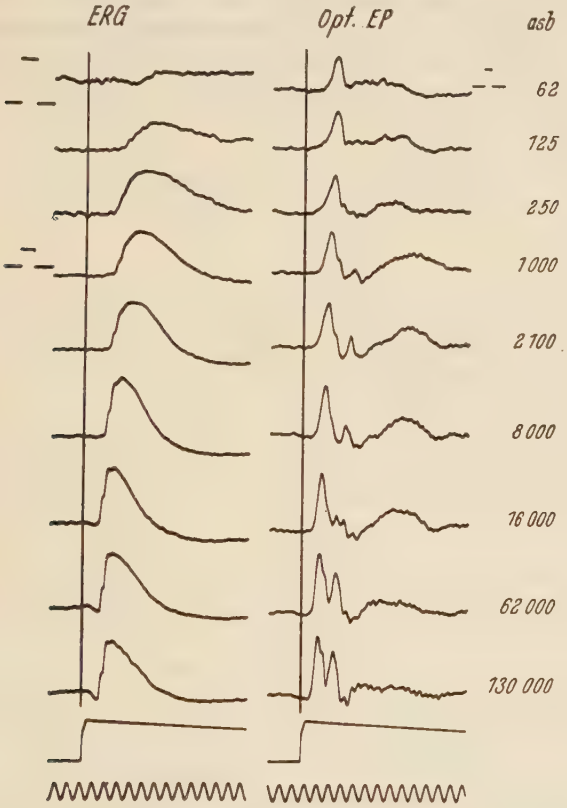


Abb. 1. ERG und Opt. EP bei 9 verschiedenen Belichtungsstärken. Eichung: 0,1 mV.

komplexer wird, bedingt durch zusätzliche Aktivierung von Fasern, die bei niederer Intensität nicht aktiv sind (s. bei Schubert 1952). Die 2. Gruppe besteht aus einer träger verlaufenden Nachschwankung, auf welcher kleinere Wellen (wavelets) superponiert sind. Das Amplitudenmaximum der 1. Gruppe ist immer scharf ausgeprägt. Abb. 1 zeigt, daß über ein weites Intensitätsbereich das Maximum der Opt. EP zu der Zeit erreicht wird, in welcher sich die b-Welle abzuheben beginnt. Die genaue Ermittlung der Latenzzeit dieser Welle ist hingegen infolge Fehlens eines scharfen Abhebepunktes technisch nicht möglich. Es wurden daher die Gipfelzeiten beider Potentiale ausgemessen. Nach Abb. 2

nehmen dieselben mit zunehmender Reizintensität ab, jedoch die der b-Welle rascher als die der Opt. EP. Es besteht also keine fixe zeitliche Beziehung zwischen beiden Potentialen, ein Hinweis darauf, daß beide in keinem direkten Zusammenhang stehen. Ebensowenig besteht eine fixe Relation der Amplituden in Abhängigkeit von der Belichtungsstärke (Abb. 2): Die Intensitätsabhängigkeit der b-Welle zeigt einen anderen Verlauf als die der Opt. EP. Es besteht auch keine Beziehung, was den Gesamtablauf beider Potentiale betrifft. Es läßt sich also vom Opticus

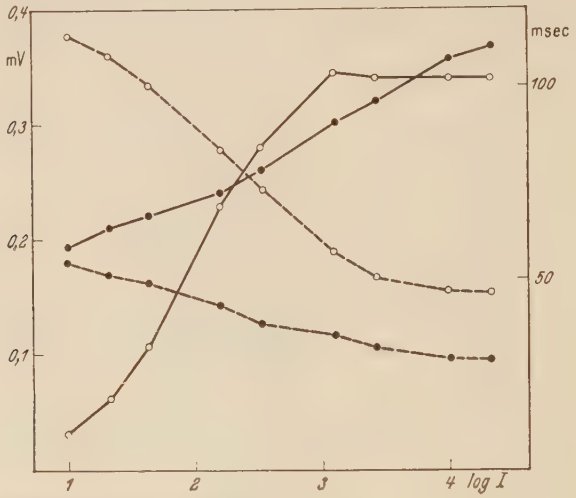


Abb. 2. Abhängigkeit der Gipfelzeiten der b-Welle (o - - - o) bzw. der Opt. EP (● - - - ●) sowie der Potentialamplitude der b-Welle (o——o) bzw. der Opt. EP (●——●) von der Belichtungsstärke.

kein elektrotonisches Abbild des ERG abgreifen. Nach diesen Ergebnissen ist es unwahrscheinlich, daß die b-Welle das Generatorpotential der Opt. EP und damit der Sehnervenaktivität darstellt. Daß P II bzw. die b-Welle in erster Linie in Beziehung zum Generatorpotential gebracht wurde, liegt darin begründet, daß sie allgemein der Erregung der Bipolaren zugeordnet werden, entweder ausschließlich (Bartley) oder zudem noch der Erregung der Receptoren (Tomita und Funaishi 1952). Die Berechtigung dieser Auffassung beweist ihr Erhaltenbleiben nach Degeneration der Ganglienzellen (Leydhecker 1950).

Hervorzuheben ist, daß trotz der relativ großen Entfernung der Abgriffsstelle der Opt. EP vom Bulbus (18 mm in dem in Abb. 1 wiedergegebenen Versuch, das ist knapp vor dem Eintritt des Nerven in das Chiasma) die Potentiale noch hoch sind, was auf eine besonders gute elektrotonische Leitung hinweist. Am Frosch nehmen sie bei 2—3 mm Entfernung von der Retina um mehr als 50% ab (Bernhard 1940).

Das scotopische ERG ist neben der b-Welle noch durch eine a-Welle charakterisiert. Sie scheidet als Generatorpotential von vornherein aus, da sie nur bei hohen Belichtungsstärken auftritt und nachgewiesen ist, daß während ihres Ablaufes die Opticusaktivität gehemmt wird (sog. präexzitatorische Hemmung nach Granit 1947).

Daß die Opt. EP überhaupt nicht an eine im ERG aufscheinende Potentialschwankung geknüpft sind, beweisen die Verhältnisse, wie sie beim photopischen Sehen bestehen können. Nach Helladaptation und einer dadurch bedingten Ausbleichung des Sehpurpurs fehlt nicht nur

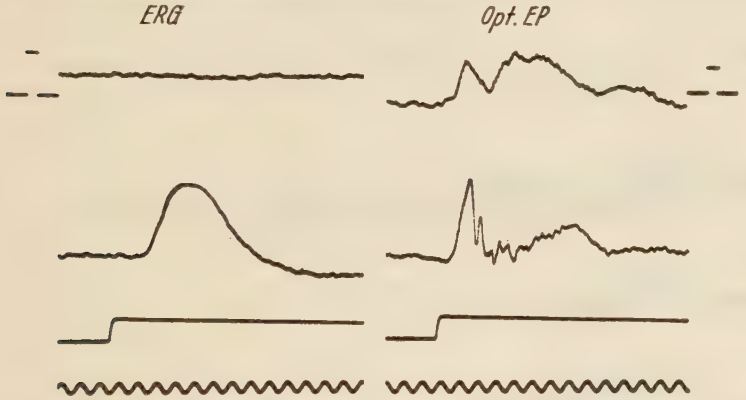


Abb. 3. ERG und Opt. EP nach 2 min Hell- (oben) und 5 min Dunkeladaptation (unten). Eichung: 0,1 mV. Lichtreiz: 2100 asb.

die b-Welle, sondern das ERG überhaupt. Trotzdem treten hohe Opt. EP auf (Abb. 3, beachte die verschiedene Verstärkung bei ERG und Opt. EP). Es sind also weder die dem photopischen Sehen zugeordnete x-Welle noch die a-Welle, wie sie im ERG zum Ausdruck kommen, als Generatorpotential erforderlich.

Gegen die Versuchsergebnisse und ihre Interpretation kann der Einwand erhoben werden, daß es sich beim Generatorpotential um ein solches handeln könne, welches bei der üblichen Ableitungstechnik im ERG überhaupt nicht zum Ausdruck kommt. Es wurde daher der Versuch einer intraretinalen Ableitung unternommen.

Methodik.

Hornhaut, Iris, Linse und teilweise Glaskörper entfernt. Chlorierte Silberelektroden in Glascapillare eingeschmolzen (Durchmesser 85 μ) mittels Mikromanipulator in Retina vorgeschoben (Vorschub nicht gemessen). Reizfeld: 3,2 cm² Fläche, 13×10^4 asb, Reizdauer 0,5 sec, Filmgeschwindigkeit: 184 mm/sec, 46 Aufnahmen.

Die Ergebnisse bei stufenweiser Vorschiebung der Elektroden zeigt Abb. 4. Während bei Ableitung von Glaskörperrest noch das typische

ERG aufscheint, treten bei weiterem Vordringen plötzlich spikes zusätzlich auf, d. h. es wird die wahrscheinlich durch mechanische Reizung bedingte Spontanaktivität plötzlich verstärkt, dies in dem Zeitpunkt, in welchem die a-Welle in die b-Welle übergeht. Bei weiterem Vorschieben nehmen die Amplituden des ERG ab, dann kehrt sich dasselbe scheinbar um. Es tritt jetzt eine positive Schwankung auf, hier erscheinen spikes, anschließend folgt eine negative Deflexion — von einer oder zwei kleinen positiven Wellen unterbrochen —, welche in eine anhaltende positive Nachschwankung übergeht. Bei weiterem Vorschieben nehmen die Amplituden der beiden Hauptschwankungen zu, gleichzeitig aber die der spikes ab. Das unter gleichen Bedingungen aufgenommene Opt. EP (unten) zeigt, daß die erste Welle desselben wieder zeitlich vor dem Gipfel der b-Welle des intraretinal abgenommenen ERG fällt. Die gegen frühere Aufnahmen niedrigere Amplitude der 1. Welle des Opt. EP ist durch Hypoxie bedingt (s. bei Schubert 1952; Aufnahme 3 Std nach Versuchsbeginn).

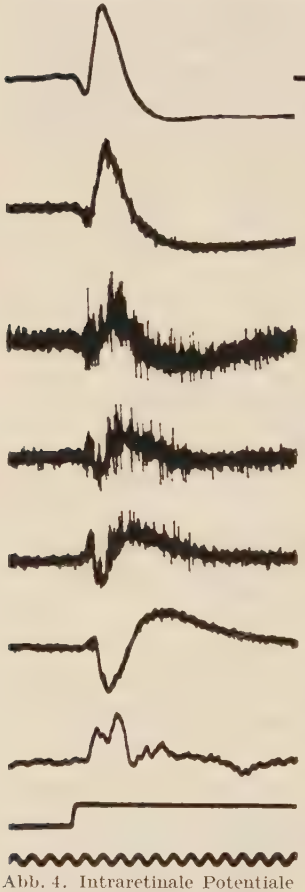


Abb. 4. Intraretinale Potentiale bei stufenweisem Vorschieben der Elektrode vom Glaskörper aus. Eichung: 0,2 mV. Lichtreiz: 3×10^4 asb.

Intraretinale Ableitungen wurden bereits von Tomita und Funaishi (1952) durchgeführt, und zwar am Froschauge mit einer besonders entwickelten Mikroelektrode von $5\,\mu$ Durchmesser und niederem Widerstand. Die Ergebnisse stimmen mit unseren insofern überein, als die genannten Autoren ebenfalls eine an Stelle des ERG auftretende negative Schwankung erhielten, der eine kleine rasch ablaufende positive vorausgeht. Spikes traten mit Beginn der negativen Deflexion auf, so daß diese als das Generatorpotential — allerdings mit Vorbehalt (s. unten) — angesehen wird. Demgegenüber beginnen in unseren Aufnahmen die Einzelentladungen der Ganglienzellen mit der positiven Schwankung, also etwas früher. Darüber hinaus gelang es aber, unter photopischen Sehbedingungen intraretinal spikes aufzunehmen ohne jede wie immer geartete elektrotonische Schwankung (Abb. 5). Dieser Versuch beweist wohl eindeutig, daß zur Auslösung einer Aktivität der Ganglienzellen

ein sog. Generatorpotential nicht erforderlich ist. Daß die aufgenommenen spikes tatsächlich den Ganglienzellen entstammen, beweisen die gleichzeitig registrierten Opt. EP.

In den vorliegenden Versuchen wurde die Aktivität des Sehnerven nicht in Form von Aktionspotentialen seiner Fasern, also durch Spitzenpotentiale (spikes), charakterisiert, sondern durch die Opt. EP als Ausdruck der Depolarisation der Ganglienzellen. Auf die Relation zwischen Aktionspotentialen und Opt. EP sei kurz eingegangen. Schon aus den

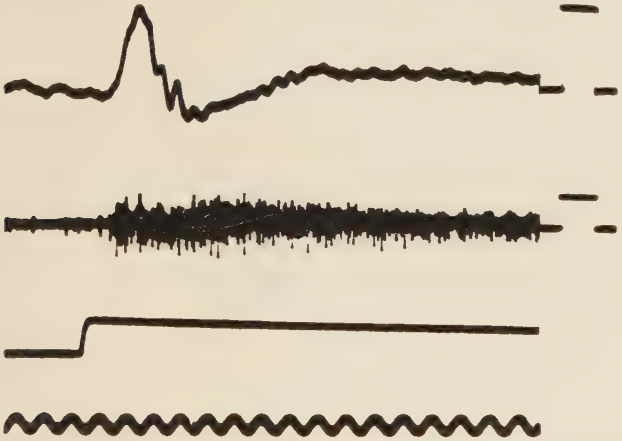


Abb. 5. Opt. EP (oben) und intraretinale Spitzenpotentiale (unten) nach Helladaptation. Eichung: 0,2 mV. Lichtreiz: 3×10^4 asb.

Versuchen Bernhards (1942) am Froschauge geht hervor, daß in dem Moment, in dem sich die Opt. EP entwickeln, diesen spikes superponiert sind. Wegen der besseren Ableitungsbedingungen wurden in unseren Versuchen spikes intraretinal abgeleitet bei gleichzeitiger Aufnahme der Opt. EP. Abb. 5 zeigt als Beispiel, daß die Latenzzeiten beider Potentiale gleich sind (größenordnungsmäßig 20 msec). Es ist allerdings hervorzuheben, daß diese Werte bei hoher Belichtungsstärke erhalten wurden, also Maximalwerte darstellen, wozu noch kommt, daß es sich bei unserer Ableitung um eine solche vom Querschnitt des Opticus handelt, also auch die raschest leitenden Fasern erfaßt wurden. Auf jeden Fall aber beginnt die Entladung der Ganglienzellen zugleich mit der Entwicklung der Opt. EP, d. h. die Schwelle liegt bei einem Minimalwert dieser Potentiale.

Diskussion.

Die Versuche ergaben, daß bei scotopischem Sehen zwischen retinalen elektrotonischen Potentialen und Auslösung der Opt.-Aktivität keine eindeutige Beziehung besteht, bei photopischem Sehen diese Aktivität

überhaupt nicht an ein derartiges Potential geknüpft erscheint. Hieraus ist der Schluß zu ziehen, daß die Aktivierung der Ganglienzellen der Retina vor allem von den Bipolaren her auf synaptischem Wege, das ist durch Aktionspotentiale, also durch spikes erfolgt. Wenn die Ableitung derselben vom Zellager der Bipolaren bisher nicht einwandfrei gelang, so ist dies meines Erachtens in technischen Schwierigkeiten begründet. Ist doch schon zur Ableitung von spikes von den Fasern des Sehnerven eine bestimmte Lage, besonders aber eine bestimmte Größe und ein bestimmter Widerstand der Ableitungselektrode erforderlich, wenn dieselben nicht im Störpegel untergehen sollen. Relativ leicht ist hingegen ihr Abgriff vom Ganglienzellager, da sie infolge der Größe einzelner dieser Zellen (Giant-cells) besonders hoch sind. Wenn daher Tomita und Funaishi (1952) berichten, daß spikes „beinahe ausschließlich" von den 3 inneren Lagern der Retina, nämlich von den Ganglienzellen, ihren Axonen und Dendriten abgeleitet werden können, so ist dies verständlich. In voller Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen stehen Angaben dieser Autoren, welche die intraretinale Ableitung vom Katzenauge betreffen. Bei diesem ist die off-response von keiner intraretinalen Potentialschwankung begleitet, trotzdem in diesem Fall die Entladungen der Sehnervenfasern ebenso stark sind wie die on-Entladungen. Auch ist die Dauer der intraretinalen negativen Schwankung nach Belichtung überaus kurz im Vergleich zur Dauer der on-Entladungen. Die Autoren betonen daher, daß sie ihre Angabe, daß die negative Schwankung das gesuchte Generatorpotential sei, nicht als experimentell hinreichend gesichert erachten.

Die vom Opticus abgeleiteten langsamen Potentialschwankungen wurden mit Bernhard (1945) als elektrotonische angesehen und als solche bezeichnet, ein diesbezüglicher experimenteller Nachweis hingegen nicht erbracht. Ihre Entstehung durch Summation von Aktionspotentialen der Sehnervenfasern, wobei dieselbe vor allem die den Spitzenpotentialen folgenden Nachschwankungen betreffen kann, ist nicht auszuschließen. Wurde doch mit relativ großer Elektrode mithin von Faserbündeln abgeleitet. Gegen eine derartige Entstehung spricht der Befund (s. Abb. 4), daß bei intraretinaler Ableitung ebenfalls mit grober Elektrode, also bei Ableitung von Ganglienzellgruppen eine derartige Summation nicht auftritt. Auch die gleiche Latenzzeit der von den Ganglienzellen abgeleiteten spikes und der Opt. EP spricht für die elektrotonische Natur der letzteren. Unabhängig von deren Genese bleiben die im Vorstehenden gezogenen Schlußfolgerungen bestehen. Denn die Opt. EP wurden lediglich als Ausdruck der Aktivität der Sehnervenfasern gewertet.

Die Feststellung, daß es sich bei den Opt. EP aller Wahrscheinlichkeit nach um elektrotonische handelt, fordert eine befriedigende Erklärung

ihrer Entstehung. Neuere Untersuchungen über die Erregungsübertragung bei intracellulärer Ableitung von motorischen Neuronen des Rückenmarkes (Brook, Coombs and Eccles 1952) ergaben, daß die afferenten Impulse, die als spikes registriert werden können, zur Depolarisation der Grenzfläche des Zellkörpers führen. Diese Depolarisation ist gleichzusetzen einem Katelektrotonus, der bei Erreichung eines bestimmten Schwellenwertes zur Entladung der Zelle in Form von Aktionspotentialen führt. Diese Membrandepolarisation, die als sog. synaptisches Potential über den Neuriten weitergeleitet wird, wird nach der neueren Ansicht der genannten Autoren wahrscheinlich durch einen chemischen Erregungsüberträger vermittelt. In elektrophysiologischer Hinsicht zeigt sich aber etwas Wesentliches, nämlich die zeitliche Summation (temporal summation) der synaptischen Potentiale bei Serienreizung der afferenten Fasern (s. Abb. 8 bei Brooks, Coombs and Eccles). In diesem Falle entstehen durch Superposition der einzelnen synaptischen Potentiale seitlich gedehnte Potentialschwankungen (slow potentials), gefolgt von einer anhaltenden positiven Nachschwankung. Die Genese der Opt. EP muß ihrem zeitlichen Ablauf nach die gleiche sein, d. h. sie stellen Summationseffekte synaptischer Potentiale dar. Der experimentellen Serienreizung afferenter Fasern entsprechen hier Impulsserien in den zuleitenden Neuronen (vor allem Bipolaren), ausgelöst durch Belichtung über die Zeit (0,5 sec). Demgegenüber liegen keinerlei experimentelle Befunde darüber vor, daß in den Synapsen eine derartige Kontinuität polarisierbarer Strukturen besteht, welche für eine elektrotonische Weiterleitung Voraussetzung ist. Sämtliche Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen sprechen also dafür, daß in den retinalen Synapsen die Art der Erregungsübertragung die gleiche ist wie in denen des Zentralnervensystems überhaupt.

Zusammenfassung.

1. Unter scotopischen Bedingungen kann die b-Welle des ERG nicht als Generatorpotential der Sehnervenaktivität wirken, denn die vom Nerven ableitbaren elektrotonischen Potentiale sind bei Variation der Belichtungsstärke des Auges ihrer Amplitude und ihrem zeitlichen Verlauf nach von der b-Welle unabhängig.

2. Auch unter photopischen Bedingungen läßt sich weder im ERG noch bei intraretinaler Ableitung ein elektrotonisches Potential als Generatorpotential auffinden.

3. Diese Ergebnisse sprechen dafür, daß die Auslösung der Sehnervenaktivität nicht wie bisher angenommen elektrotonisch erfolgt, sondern synaptisch, d. h. die Ganglienzellen der Retina werden durch Aktionspotentiale von den zuleitenden Neuronen her aktiviert.

Literatur.

Adrian, E. D.: J. of Physiol. **105**, 24 (1946). — Bartley, S. H.: Vision. London: Macmillan & Co. 1941. — Bartley, S. H., and G. H. Bishop: J. Cellul. a. Comp. Physiol. **19**, 19 (1942). — Bernhard, C. G.: Acta physiol. scand. (Stockh.) **1**, Suppl. 1 (1940); **3**, 301 (1942). — Brook, L. G., J. S. Coombs and J. C. Eccles: J. of Physiol. **117**, 431 (1952). — Granit, R.: Sensory Mechanisms of the Retina, S. 68. Oxford Univ. Press 1947. — Leydhecker, G.: Brit. J. Ophthalm. **34**, 550 (1950). — Noell, W., and H. J. Chinn: Amer. J. Physiol. **161**, 573 (1950). — Schaefer, H.: Elektrophysiol. **2**, 226. — Dtsch. Wiss. 1942. — Schubert, G., u. H. Bornschein: Ophthalmologica (Basel) **123**, 396 (1952). — Schubert, G.: Wien. klin. Wschr. **1952**, 683. — Tomita, T., and A. Funaishi: J. of Neurophysiol. **15**, 75 (1952).

Prof. Dr. G. Schubert, Wien IX, Schwarzspanierstr. 17,
Physiologisches Institut der Universität.

Augenärztliche Eingriffe

Eine kurzgefaßte Operationslehre

Von

J. Meller

Sechste, neubearbeitete und ergänzte Auflage von
Professor Dr. J. Böck, Graz

Mit einem Beitrag von
Professor Dr. K. Kofler, Wien

Mit 281 zum Teil farbigen Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln

XII, 494 Seiten. 1950

DM 52.—; Ganzleinen DM 55.50

SPRINGER-VERLAG / WIEN

Schriftproben zur Bestimmung der Sehschärfe

Von Dr. **A. Nieden,** weiland Geh. Sanitätsrat in Bonn. Achte Auflage. Herausgegeben von Professor **E. Hummelsheim** in Bonn. 8 Seiten. 1947. (B) DM 2.—

Zehn Blatt der Schriftproben 1–7

Von Dr. **A. Nieden,** weiland Geh. Sanitätsrat in Bonn. Herausgegeben von Professor **E. Hummelsheim** in Bonn. (Aus Nieden's Schriftproben zur Bestimmung der Sehschärfe. Achte Auflage). (Je 10 Blatt einseitig bedruckt in deutscher und lateinischer Schrift). 1947. (B).

In Umschlag DM 2.—

J. F. BERGMANN-VERLAG / MÜNCHEN

SPEZIALPRÄPARATE FÜR
DIE AUGENHEILKUNDE

OPHTOPUR

zur Behandlung des
chronischen Bindehautkatarrhes

Vorteile:

Durch Kombination von borsaurem Zink mit Kampfer und Adrenalin zuverlässige antiseptische und adstringierende Wirkung • Unmittelbare Linderung der subjektiven Beschwerden • Wirkt kühlend und leicht anaemisierend • Reizlos und gut verträglich • Besonders auch für Dauergebrauch bei Brillenträgern und beruflich exponierten Patienten geeignet

Kleinste Arzneikosten

Handelsformen:

Ophtopur-Augentropfen,
Guttiole zu 10 ccm DM 1.20

Ophtopur-Augensalbe,
Tube zu 5 Gramm DM 1.—

Ophtopur-Augenbad,
Packung zu 150 ccm mit Augenwanne DM 1.75
Nachfüllpackung zu 200 ccm . . . . . DM 1.75

Literatur und Ärztemuster auf Anforderung

DR·WINZER
CHEM·PHARM·FABRIK
KONSTANZ

Diesem Heft liegen zwei Prospekte des Springer-Verlages, Berlin - Göttingen - Heidelberg, bei.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin W 35, Reichpietschufer 20. — Springer-Verla
Berlin · Göttingen · Heidelberg und J. F. Bergmann, München. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG